VORAUSSETZUNG UND ORGANISATION EINER PROSPEKTIVEN STUDIE ZUR ERKENNUNG URSÄCHLICHER FAKTOREN FÜR DAS ENTSTEHEN VON LEBERSCHÄDEN NACH HALOTHANNARKOSEN

THOMAS ROTT

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554413_0026

Aus dem Institut für Anästhesie der
Johannes-Gutenverg-Universität Mainz

Voraussetzung und Organisation einer prospektiven Studie zur Erkennung ursächlicher Faktoren für das Entstehen von Leberschäden nach Halothannarkosen

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt von

Thomas Rott aus Weissenthurm

Mainz 1974

Fachbereichsdekan:	Professor Dr. R. Wolf
Referent:	Professor Dr. Kreuscher
Korreferent:	Professor Dr. Schmitt
Tag der mündlichen Prüfung:	9. April 1975

Gesamtherstellung

DITTERS BÜRODIENST
6501 HEIDESHEIM/RHEIN
AM KAPELLCHEN 1 · RUF 06132/5711

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis

1 Halothan; Pharmakologie, Vorzüge, Problematik

6 Organisationspläne und Ergebnisse bisher erschienener Studien

17 Tabelle über bisher erschienene Studien

20 Auswertung der bisher erschienenen Studien

23 Schlußfolgerung

24 Bauplan der S F B Studie

26 Pilotstudie mit Diagrammen

34 Diskussion

36 Zusammenfassung

37 Abkürzungsverzeichnis

38 Quellenverzeichnis

42 Anlage: Fragebögen

Halothan, Pharmakologie - Vorzüge - Problematik

Halothan, 2-Brom, 2-Chlor, 1-1-1-Trifluoräthan ist zur Zeit eines der meist verwendeten Inhalationsnarkotika. Seit seiner Einführung im Jahre 1956 ist eine ständige Zunahme der Anwendungshäufigkeit zu verzeichnen. Allein im Jahre 1968 wurden im Mainzer Klinikum 10 732 Narkosen durchgeführt, davon 87,2% bei denen Halothan mit O_2 oder N_2O - O_2 als Trägergas verwendet wurde.

Klinische Pharmakologie von Halothan:

Halothan ist in jeder klinisch üblichen Konzentration mit O_2 oder N_2O - O_2 mischbar. Diese Mischung ist nicht entflammbar und nicht explosiv (34). Die Narkose läßt sich gut einleiten, es treten kaum laryngeale Spasmen während der Intubation auf, Bronchialschleim-, Speichel-, Magensekretion, Brechreiz und Hustenreflexe sind reduziert (6). Es kommt zu keiner Reizung der Schleimhäute. Parallel zum Anstieg der Halothankonzentration ergibt sich ein negativ inotroper Effekt auf das Myokard. Gleichzeitig kommt es zu einer peripheren Gefäßerweiterung, die auf verminderte Freisetzung körpereigener Katecholamine zurückgeführt wird. Diese beiden Faktoren führen zu einem regelmäßig zu beobachtendem Blutdruckabfall (38). In der Aufwachphase beobachtet man neben dem schnellen Schwund der Analgesie häufig Frösteln, das auf vermehrte Wärmeabgabe bei Weitstellung der Peripherie und gleichzeitiger Stoffwechseldepression zurückzuführen ist (38). Auf Grund des hohen Öl-Wasser-Quotienten, der bei 330 liegt (25), kommt es zu einem langsamen Ein-

bau in das Fettgewebe und damit zu einem schnellen Anstieg der Halothankonzentration im Blut, und nach dem Absetzen zu einer schnellen Aufwachphase (29). Allerdings erfolgt die Ausscheidung von Halothan noch über längere Zeit, weil die Substanz nur langsam wieder aus den Fettdepots herausgelöst wird. Postoperatives Erbrechen und Übelsein werden nur in seltenen Fällen beobachtet, ein Vorzug, den Halothan der Äthernarkose gegenüber aufweist (35). Halothan ist im Tierversuch nicht lebertoxisch (20). Viele Autoren berichten, daß sich bei großen Patientenreihen keinerlei Hinweise auf Lebertoxizität ergeben haben (23, 30, 41).

Im Gegensatz zu dieser Feststellung tauchten zu Anfang vereinzelt, danach immer öfter, Berichte von Leberschäden auf, die nach Narkosen mit Halothan aufgetreten sind. Im Jahre 1961 wurde von Johnstone (22) eine Rückschau auf die ersten fünf Jahre Halothan in der Anwendung herausgegeben. Die Arbeit enthält einzelne Berichte über postnarkotischen Ikterus, Leberversagen und Exitus durch Herzstillstand, die mit Halothan in Zusammenhang gebracht werden. Es zeigt sich dabei aber, daß eine direkte Beweisführung zum Halothan hin wegen extensiver Klinik- und Laborbefunde nicht möglich ist.

1963 erscheinen mehrere Berichte über massive Leberzellnekrosen nach Halothannarkosen (9, 26, 43) und bis zum Dezember dieses Jahres sind in der Weltliteratur ca. 37 Fälle bekannt, in denen schwerste postoperative Leberfunktionsstörungen nach Halothannarkosen beobachtet wurden.

Eine großangelegte, retrospektive Studie in den U S A -

- veröffentlicht 1966 (39) - sollte die Leberschädlichkeit von Halothan untersuchen. Nach Auswertung von über 850 000 Fällen war es aber nicht möglich, die Schädlichkeit oder Unschädlichkeit von Halothan zu beweisen. Das Ergebnis ist nur eine Empfehlung zur Anwendung des Anästhetikums. Seither erscheinen in wechselnder Reihenfolge Veröffentlichungen von Arbeiten über die Unschädlichkeit von Halothan und Mitteilungen über Fälle von tödlichem Leberversagen nach Halothannarkosen (4, 10, 11, 19). Denjenigen, die das Halothan für ein postoperatives Leberversagen anschuldigen, gelingt es nicht, dies zweifelsfrei nachzuweisen, denn solange im nachhinein versucht wird, eine Indizienkette vom manifesten Leberschaden zur Halothannarkose hin aufzubauen, werden die entscheidenden Glieder fehlen wie:

Präanästhetische Untersuchung,
Kontrolle der Leberenzyme,
Ausschluß lebertoxischer Substanzen vor, während und nach der Operation.

Außerdem erscheinen Berichte, in denen Leberschäden bei Anästhesisten und eine Zunahme von Aborten beim weiblichen Operationspersonal mitgeteilt werden (3, 21).

Die Autoren von experimentellen Untersuchungen (41, 39, 27, 28) dagegen kommen immer wieder zu dem Ergebnis, daß Halothan unschädlich oder zumindest nicht schädlicher ist als andere Narkotika.

Die biochemischen Vorgänge, denen Halothan im Körper unterliegt, sind erst teilweise geklärt. So ist gesichert, daß bis zu 25% des aufgenommenen Halothans im Körper umgesetzt werden können (13). Im Urin ist die Trifluor-Essig-

säure als einziges Stoffwechselprodukt beim Menschen nachweisbar (13, 31, 37). Trifluorethanol als Zwischenprodukt zur Trifluor-Essigsäure wird von Cascorbi und Blake zwar nicht ausgeschlossen (14), es erscheint ihnen aber nach Selbstversuchen unwahrscheinlich, daß so Leberschäden ausgelöst werden können.

Rosenberg dagegen beobachtete an Mäusen, daß deren anaerobe Glykolyse in der Leber nach intraperitonealer Gabe von Halothanmetaboliten (Trifluorethanol, Trifluoracetaldehyd-Hydrat, Trifluor-Essigsäure) behindert war (32). Man diskutiert die Halothan-Leberschäden auch als allergische Reaktion. Dagegen ist einzuwenden, daß vorher eine Sensibilisierung des Patienten hätte stattfinden müssen. Es sind aber Fälle bekannt, bei denen der Leberschaden schon nach der ersten Narkose auftrat (18). Normalerweise ist eine Allergisierung länger anhaltend. Bei Halothan ist das aber nicht der Fall (18).

Die Symptome sind die einer erworbenen Allergie. Es gibt aber keine erworbene Allergie, bei der die Leber das einzige Organ ist, das befallen wird (18).

Schließlich werden erbliche Faktoren diskutiert. So konnten Cascorbi und Mitarbeiter in einer Untersuchung an homozygotischen und dizygotischen Zwillingen zeigen, daß genetische Faktoren bei der Biotransformation von Halothan eine bedeutende Rolle spielen. Er ermittelte einen h-Faktor von 0,88. (0,0 würde keine, 1,0 vollständige genetische Kontrolle des Halothanstoffwechsels bedeuten) (15).

In einer Untersuchung über den Einfluß von Drogen (u.a.

Halothan) auf die Lebergröße fanden Kunz und Mitarbeiter eine Vergrößerung der Leber nach Halothangaben. Als Mechanismus vermuten sie Kompensationsvorgänge der Leberzellen an einen noch unbekannten metabolischen Vorgang (24).

Durch die allgemeine "Halothansituation" verunsichert, vergab die Deutsche Forschungsgemeinschaft im Rahmen ihres Sonderforschungsbereiches 36 über medizinische Statistik und Dokumentation - ein Projekt dieses Sonderforschungsbereiches - den Auftrag, eine Studie zu konzipieren und durchzuführen, die Datenmaterial über Halothannarkosen und Funktionsstörungen der Leber liefern soll. Anhand dieses Datenmaterials sollte auf statistischer Grundlage ein Beitrag zur Klärung postoperativer Leberschädigungen nach Halothannarkosen geleistet werden.

Organisationspläne und Ergebnisse bisher erschienener Studien

1.)
Die erste prospektive Studie wurde von Virtue (41) im Jahre 1958 veröffentlicht. Er untersuchte an 12 Patienten vor der Operation: BSP +), Blutvolumen, Blutungs- und Gerinnungszeit, Blutzucker, Blutharnstoff und Harnstoffclearance. Nach einer Stunde Anästhesie ohne chirurgische Maßnahmen wurden wieder BSP, Blutungs- und Gerinnungszeit, Blutzucker und Blutharnstoff gemessen. Die erhöhte BSP wurde solange kontrolliert, bis sie wieder normal war. In einer weiteren Untersuchung wurde bei 10 Patienten der Thymol-Trübungstest durchgeführt und die Aktivität der GOT und GPT bestimmt. Nach 5 Tagen wurde der Thymol-Trübungstest bei 6 Patienten wiederholt. Bei allen 10 Patienten wurden die Transaminasen zwischen 8 und 12 Stunden nach der Operation und dann täglich 3 bis 9 Tage lang untersucht. Virtues Ergebnisse blieben alle unauffällig bis auf die Transaminasenerhöhung eines Patienten am 5. postoperativen Tag. Diesem Befund maß er aber keine Bedeutung bei. Virtue kommt zu dem Ergebnis, daß Halothan nicht leberschädlich ist.

2.)
1958 wurde eine weitere Studie veröffentlicht, die Little durchgeführt hatte (27). Er untersuchte 30 Patientinnen im Alter von 27 bis 59 Jahren. Sie waren in einem guten Allgemeinzustand, eine Untersuchung der Leber ergab anamnestisch

---

+) Siehe Abkürzungsverzeichnis

und klinisch keinen Befund, ebenso zeigten die präoperativen Laboruntersuchungen keine pathologischen Veränderungen. Untersucht wurden nur gynäkologisch-abdominale und vaginale Eingriffe. Jeweils 10 Probanden erhielten eine Halothan-, 10 eine Cyclopropan- und 10 eine Äthernarkose. Blutuntersuchungen wurden vor der Narkose und am 2. und 7. Tag nach der Narkose durchgeführt. Bestimmt wurden: CHE, APH, ges. Bil. und der Kephalin - Cholesterin - Trübungstest. Ergebnis: 5 Patienten der Halothan-, 4 der Cyclopropan- und 8 der Äthergruppe zeigten jeweils in einem Wert eine Abweichung von der Norm. Die Abweichungen zeigten aber keine statistische Signifikanz bei einem Narkosemittel. Little führte das Ergebnis auf individuelle Gegebenheiten seiner Probanden zurück.

3.)
Die dritte prospektive Untersuchung stammt von Carson (12). Sie erschien 1959 und umfasst 14 Patienten, bei denen laut Anamnese und klinischer Untersuchung kein Leberschaden, keine Infektion und kein Karzinom festzustellen waren. Oberbauchoperationen wurden ausgeschlossen, da hierbei mechanische Leberschädigungen zu befürchten waren. Alle Patienten erhielten eine Halothan-Sauerstoffnarkose, bei einem war während der Operation eine Bluttransfusion erforderlich, in einem Fall kam es zur Hypoxie. Blutproben wurden vor der Operation und am 1. und 3. und 5. Tag nach der Operation entnommen. Untersucht wurde: BSP, APH, ges. Bil., der Kephalin - Cholesterin - Trübungstest.

Ergebnis: Der Hypoxiepatient hatte am ersten postoperativen Tag eine Erhöhung der BSP und des ges. Bil. APH war am 1. und 5. Tag erhöht. 3 weitere Patienten hatten eine Er-

höhung der BSP. Carson kommt zu dem Schluß, daß Halothan nicht leberschädlich ist, wenn eine Hypoxie vermieden wird.

4.)
1964 veröffentlichten Lorentz und Henneberg (28) ihre Untersuchung an 16 Patienten über das Verhalten des LDH-Spiegels nach Halothanexposition. Das Patientenkollektiv wurde so ausgewählt, daß bei der Operation weder erhebliche Blutverluste, noch größere Alterationen der Muskulatur zu erwarten waren. Die Studie war prospektiv angelegt, untersucht wurde nur die LDH. Blutabnahmen wurden vor der Operation, 6 und 24 Stunden nachher gemacht. Ein eindeutiger Aktivitätsanstieg läßt sich nicht erkennen, einen Hinweis auf Leberschädigungen nach Halothanexposition erhält man nicht.

5.)
Eine weitere prospektive Studie aus dem Jahre 1964 stammt von Stark (36). An 30 gynäkologischen Fällen untersuchte er die Reaktion von GOT, GPT, LDH und MDH auf die Operation und verglich sie mit denen einer Kontrollgruppe von 17 weiteren Patientinnen. Die Op.-Gruppe wurde wie folgt aufgeteilt:

Gruppe 1: 11 leichte Operationen (Abrasionen, Narkoseuntersuchungen, Interruptiones) mit Hexobarbital-Natrium-Narkose.

Gruppe 2: 8 mittelschwere Eingriffe (plastische Vaginaloperationen ohne Eröffnung des Peritoneum) mit Halothan N_2O-O_2 Narkose, Thiopental und Succinylcholin.

Gruppe 3: 11 schwere Eingriffe (Laparotomien, Uterus-

exstirpationen, Antefixationen) mit Halothan N_2O-O_2 Narkose, Thiopental und Succinylcholin.

Blutuntersuchungen wurden vor, während und 24 Stunden nach der Operation gemacht. Eine weitere Abnahme zu einem späteren Zeitpunkt wurde diskutiert, aber nach Meinung des Verfassers "dürften Veränderungen nach diesem Zeitpunkt wohl kaum noch auf die Anästhesie zu beziehen sein." Ergebnis: Bei allen drei Gruppen konnten keine pathologischen Veränderungen der Serumenzyme nach der Narkose innerhalb von 24 Stunden festgestellt werden.

6.)

1965 veröffentlichte Scholler (33) Untersuchungsergebnisse an 37 Patienten. Anamnestisch und klinisch war die Leber ohne Befund, die Probanden waren in guter körperlicher Verfassung. 16 Patienten erhielten eine Halothan-, 5 eine Äther-, 10 eine Thiopental- und 5 weitere eine Thiopental-Halothannarkose. Als Trägergas wurde N_2O - O_2 verwendet, andere Pharmaka wurden nicht gegeben. Blutproben wurden vor der Operation, 6 Stunden danach und am 4., 5. und 7. Tag entnommen. Untersucht wurde die Aktivität der GOT, GPT, SDH.

Ergebnis: Halothan und Äthernarkosen zeigen untereinander keinen Unterschied, ebenso verhalten sich auch Thiopental- und Thiopental-Halothannarkosen untereinander gleich. Statistisch gesicherte Unterschiede ergaben sich zwischen den Halothan- und Äthernarkosen einerseits, und den Thiopental- und Thiopental-Halothannarkosen andererseits. Die Beobachtungen sprechen dafür, daß die Aktivitätsanstiege der zweiten

Gruppe mit einer Beeinträchtigung des Leberstoffwechsels in Zusammenhang stehen.

7.)
1966 erschien die Zusammenfassung über die große amerikanische Halothanstudie (39). Ihr Organisationsplan ist hier stellvertretend für alle anderen retrospektiven Untersuchungen aufgezeigt. Innerhalb von 4 Jahren wurden etwa 850 000 Fälle durchgemustert, um 1. die Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen und 2. die Mortalität innerhalb von 6 Wochen nach Halothan und anderen Narkosen zu untersuchen. Die Planung der Studie umfaßt 1 000 000 Fälle, um statistisch gesicherte Zahlen zu erhalten. Todesfälle wurden retrospektiv nach Art und Dauer der Operation, Anästhetikum, Zustand des Patienten usw. aufgegliedert. Todesfälle mit Lebernekrosen wurden gesondert behandelt, man entnahm Lebergewebsproben, die von 6 Pathologen ohne zusätzliche Informationen begutachtet wurden.

Die Resultate wurden diskutiert, alle zugänglichen Informationen über Computer ausgewertet.

Ergebnis: Bei 856 515 Narkosen gab es 946 Fälle akuter Leberdystrophie. 222 davon waren nicht auf Autolyse, Tumor, Infarkt oder Abszess zurückzuführen. 82 Fälle davon zeigten eine hochgradige Leberdystrophie.

Der größte Anteil der Leberschäden zeigte sich nach Cyclopropannarkosen, Halothan und Lachgas-Barbiturate verhielten sich untereinander ähnlich. Bei mehrfacher Narkose zeigten sich öfter Leberdystrophien, besonders bei Halothan-Patienten. Die meisten der schweren Leberdystrophien ließen sich durch Schock, Infektion, dekompensierte Herz-

insuffizienz und präexistente Lebererkrankung zufriedenstellend erklären. Nur 9 der 82 Fälle waren nicht erklärbar. Hier kann ein Leberschaden durch Halothan nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Ein direkter Zusammenhang war aber nicht zu beweisen.

8.)

1966 wurden drei weitere prospektive Halothanuntersuchungen veröffentlicht, die erste von Christensen (16). 27 Patienten in gutem Allgemeinzustand und ohne manifeste Lebererkrankung wurden untersucht. Laparotomien waren ausgeschlossen, das zu verwendende Anästhetikum wurde mehr als 2 Wochen vorher schon einmal verabreicht. 13 Patienten erhielten eine Halothan-, 14 eine Cyclopropannarkose. Blutproben wurden vor der Operation, vor Abbruch der Narkose und am 8. postoperativen Tag gemacht. Sie wurden auf ges. Bil. und GOT LDH Aktivität untersucht. Außerdem wurden zu allen 3 Blutabnahmeterminen Lebergewebsproben nach Menghini entnommen. Das gewonnene Material wurde geteilt, die eine Hälfte histologisch untersucht, die andere in mehreren Arbeitsgängen in eine Cytoplasmafraktion und eine Mitochondrienfraktion aufgearbeitet. Aus der ersten wurde die Aktivität der GOT, LDH und ADH bestimmt, aus der zweiten die der GOT. Zusätzlich wurde während der Narkose, die mit 2 Vol% Halothan eingeleitet und mit 1 Vol% aufrecht erhalten wurde, der arterielle CO_2 Druck und die O_2 Sättigung des Blutes gemessen.

Ergebnis: 2 Patienten hatten eine Temperaturerhöhung nach der Operation bis 38°. Ein Fall der Halothangruppe zeigte eine GOT Erhöhung im Serum und eine Focalnekrose der

Leber. Nach 2 Monaten war die Leber bei einer erneuten Untersuchung ohne Befund. Ein 2. Fall dieser Gruppe zeigte eine Leberverfettung, die auch nach 3 Monaten noch nachweisbar war. Ein 3. Fall aus dieser Gruppe hatte eine leichte Erhöhung der GOT im Serum. Seine Leberbiopsie war ohne Befund. Die Leberzellenzyme zeigten bei beiden Gruppen in keinem Fall eine Erhöhung. Probanden, die Cyclopropannarkosen erhalten hatten, zeigten keine pathologischen Befunde.

Facit der Untersuchung: "Leichte Halothan bedingte Leberschäden scheinen viel öfter vorzukommen, als die sogenannte Halothan-Hepatitis. Warum aber einmal der Schaden manifest wird, ein anderes Mal nicht, kann nicht erklärt werden.

9.)
Die zweite 1966 erschienene Untersuchung stammt von De Backer (1). Man untersuchte 233 Patienten, die nach voraussichtlicher Dauer ihres Klinikaufenthaltes ausgewählt worden waren. Solche mit Alkoholabusus, Lebercirrhose und -metastasen wurden nicht aufgenommen. Man teilte in 2 Gruppen, nach sonst klinisch gesunden Patienten und nach Leber- und Gallenkranken ein. Die Zuordnung zu Halothan oder anderen Narkotika erfolgte zufällig, die Anästhesien wurden routinemäßig ausgeführt. Blutuntersuchungen auf ICD erfolgten vor der Operation und am 1. und 4. Tag danach.

Ergebnis: Ein signifikanter Unterschied zwischen Halothan- und anders anästhesierten Patienten besteht nicht. Eine Erhöhung der ICD Aktivität am 4. Tag nach der Operation war statistisch nicht zu sichern.

10.)

Die dritte prospektive Halothanstudie aus dem Jahre 1966 wurde von Beckmann und Mitarbeitern veröffentlicht (2). Von 24 Patienten erhielten 15 eine Halothan-, 4 eine Äther- und 5 eine Spinalanästhesie. Oberbaucheingriffe waren ausgeschlossen. Vor der Operation wurden GOT, GPT, APH, OCT, ges. Bil., Elektrophorese und der Thymol-Trübungstest untersucht. An den postoperativen Terminen untersuchte man die Proben auf GOT und GPT Aktivität. Die OCT wurde in 7 Fällen bestimmt. Untersuchungszeitpunkte waren vor der Operation, der 1., 2. und 3. Tag, danach jeder zweite Tag bis zur Entlassung des Patienten aus der Klinik.

Ergebnis: Bei allen Patienten mit Halothannarkose fiel die OCT Aktivität anfangs ab, um dann innerhalb einer Woche zu einem Maximum anzusteigen. Hier erreichten 10 Fälle pathologische Werte. GOT und GPT blieben normal. Bei Äther- und Spinalanästhesien zeigte sich das gleiche Enzymmuster. Daher kann nach Meinung des Verfassers eine vorübergehende Leberschädigung nicht allein dem Halothan angelastet werden.

11.)

Brohult (8), der schon an der eben zitierten Arbeit von Beckmann (2) mitgewirkt hatte, veröffentlichte 1967 in einer Nachfolgearbeit mit modifizierter Themenstellung seine Untersuchung über die Abhängigkeit zwischen Narkosedauer und Ausmaß des Leberschadens. Er untersuchte 48 Patienten, die in gutem Allgemeinzustand waren, keine Infektionen und keine malignen Erkrankungen hatten. Bekannte Leberschäden, Transaminasenerhöhungen vor der Operation und Eingriffe am Abdomen waren ausgeschlossen. 34

Patienten erhielten eine Halothan-, 14 eine Äthernarkose. Blutuntersuchungen erfolgten vor der Operation, am 1., 4., 7. und 10. Tag danach, auf die GOT, GPT und OCT Aktivität.

Ergebnis: OCT war in beiden Gruppen signifikant erhöht. Ein statistisch gesicherter Unterschied zwischen Halothan und Äthernarkosen konnte zu keinem Untersuchungszeitpunkt gefunden werden. Halothan ist nach Meinung des Verfassers nicht lebertoxischer als andere Anästhetika.

12.)
Eine andere prospektive Studie aus dem Jahre 1967 gab Tompsen heraus (40). Sie wurde an 63 chirurgischen Patienten durchgeführt, an denen abdominale, orthopädische, urogenitale, thorakale und superficiale Eingriffe vorgenommen wurden. 31 Probanden erhielten Halothan-, 32 eine andere Narkose. Blutentnahmen erfolgten vor der Operation, direkt danach, am 2. und 7. Tag nach der Operation. Man untersuchte die GOT, GPT und APH Aktivität und das ges. Bil.

Ergebnis: Ein signifikanter Unterschied zwischen den Halothan- und anderen Narkosen ergab sich nicht.

13.)
Clauberg (17) untersuchte in seiner 1970 erschienenen Studie den Einfluß von Operationstrauma und Narkose auf die gebräuchlichsten Leberfunktionsproben. Eine Auswahl des Patientengutes erfolgte nicht. Untersuchungszeitpunkte waren vor der Operation und an einem beliebigen Tag in der Woche danach. Folgende Laboruntersuchungen wurden durchgeführt: BSP, ges. Bil., Elektrophorese, GOT, GPT, LDH, Isoenzymbestimmung der LDH, Aldolase.

Ergebnis: Deutliche Abweichungen ergaben sich nur bei der BSP Retention. Eine Erhöhung mehrerer Werte bei einem Patienten kam in 4 Fällen vor. Sie ließ sich aber nicht eindeutig auf die Benutzung von Halothan zurückführen.

14.)
1969 erschien eine, von Wilbert, Stoffregen und Creutzfeld durchgeführte Untersuchung an 852 Patienten über die funktionellen Leberveränderungen nach Methoxyflurane- und Halothannarkosen (42). Eine Auswahl der Patienten erfolgte nicht. Präoperativ wurde eine Anamnese und ein Befund erhoben. Untersuchungszeitpunkte waren vor der Operation und am 4. Tag danach. Bei pathologischen Werten wurden zusätzlich der Quick-Test und die Elektrophorese durchgeführt. Sonst wurden GOT, GPT, APH, ges. Bil., BSG, HB, Leuko- und Erythrozytenzahl bestimmt. 639 Patienten erhielten eine Halothan-, 212 eine Penthranenarkose.

Ergebnis: In keinem Fall kam es zu einem erheblichen Anstieg der Transaminasen oder des Bilirubins, ohne daß es dafür eine Erklärung wie maligne Erkrankung, Gallenwegsoperation oder postoperative Komplikation gab. Die Laborwerte sprechen gegen eine Leberschädigung durch Halothan oder Penthrane. Eine direkte Lebertoxizität von Halothan wird abgelehnt.

15.)
In neuerer Zeit wurde in mehreren Arbeiten mit Hilfe von radioaktiv markiertem Halothan der Metabolismus untersucht. Cascorbi und Mitarbeiter (13) gingen dabei von folgender Arbeitshypothese aus:

1.: Ein Metabolit (freies Radikal, Hapten oder ähnliches)

und nicht Halothan selbst ist das leberschädigende Toxin.

2.: Patienten mit Leberschäden nach Halothannarkosen unterscheiden sich von der normalen Bevölkerung in genetischer oder konstitutioneller Hinsicht. Das kann sich in einer erhöhten Abbaurate, der Bildung verschiedener atypischer Metaboliten oder der Blockierung bestimmter Stoffwechselwege zeigen.

Cascorbi untersuchte, nachdem er an 2 Freiwilligen Basiswerte ermittelt hatte, an 5 Anästhesisten und 4 Studenten die Ausscheidungsraten von Halothan in der Atemluft, die Ausscheidung von Metaboliten in Urin, Faeces und Schweiß. Jeder Proband erhielt eine definierte Menge C^{14} markiertes Halothan, die ihm mit einer Salzlösung infundiert wurde. 2, 4, 6, 8, 12, 18 und 24 Stunden danach wurde eine Urinprobe entnommen und auf ihre Radioaktivität untersucht. Ebenso wurde der gesamte Urin bis 13 Tage nach Versuchsbeginn kontrolliert. Die Faeces wurden 2 Tage lang nach der Infusion gesammelt und quantitativ auf C^{14} Gehalt bestimmt. Schweißproben wurden am 2., 3., 5. Tag nach Versuchsbeginn entnommen und bestimmt.

Ergebnis: Fast alle Anästhesisten schieden in den ersten 2 Stunden mehr Metaboliten aus als die Studenten. Der Unterschied zwischen den Gruppen wurde nach 24 Stunden geringer. Die Radioaktivität im Urin war höher, wenn Halothan bei nicht anästhesierten Personen injiziert wurde.
Die Studenten zeigten eine insgesamt niedrigere Radioaktivität im Urin. Die Ausscheidung von radioaktivem Material erfolgte über Wochen. Radioaktivität wurde in Faeces und Schweiß gefunden.
Halothan wurde 6 Tage lang ausgeatmet.

Tabelle über bisher erschienene Studien.

Übersicht der Organisationspläne bisher erschienener Studien.

Verfasser	ersch. Jahr	Zahl der Pat.	Auswahlkriterien	Narkosen	Untersuchungs-methoden vor und nach Op.	Untersuchungs-zeitpunkte	Stu-dien-typ	stat. Aus-wert.	Ergebnis
Virtue 1.)	1958	12 10	keine	Halothan	BSP. Blutungs-Gerinnungszeit Blutzucker GOT GPT Blutharn-stoff Thymol-Trübungstest	vor Op. intra Op. an den folgenden Tagen. vor Op. 8-12 Std. nach Op. 3-9 Tage nach Op.	prosp.	?	unschädlich
Little 2.)	1958	30	guter Allg. Zust. Leber nicht path. verändert nur abdominale und vag. Eingriffe	Halothan Cyclo-propan Äther	CHE APH ges. Bil. Kephalin-Cholesterin-Trübungstest	vor Op. 2. und 7. Tag nach Op.	prosp.	ja	fragliche Signifikanz
Carson 3.)	1959	14	kein Leberschad. keine Infektion kein Carzinom keine Oberbauch-op.	Halothan	BSP APH ges. Bil. Thymol-Trübungstest Kephalin-Cholesterin Trübungstest	vor Op. 1., 3., 5. Tag nach Op.	prosp.	?	Halothan ist nicht schädlich, wenn eine Hypoxie vermieden wird.
Lorentz und Henneberg 4.)	1964	16	ger. Blutverlust während der Op. keine Alteration der Muskulatur	Halothan	LDH	vor Op. 6, 24 Std. nach Op.	prosp.	?	keine Leber-schädigung nach Halothan
Stark 5.)	1964	47	nur gyn. Fälle	Halothan Hexobar-bitural-Natrium	GOT GPT LDH MDH	vor, während, 24 Std. nach Op.	prosp.	?	keine path. Ver-änderungen der Serumenzyme nach Halothan-narkosen

Verfasser	ersch. Jahr	Pat.-zahl	Auswahlkriterien	Narkosen	Untersuchungs-methoden vor und nach Op.	Untersuchungs-zeitpunkte vor und nach Op.	Stu-dien-typ	Stat. Aus-wert.	Ergebnis
Scholler 6.)	1965	37	guter Allg. Zust. Leber ohne Be-fund	Halothan Äther Thiopent. Thiopent.+ Halothan	GOT GPT SDH	vor Op. 6 Std. nach Op. 4., 5., 6., 7. Tag nach Op.	prosp.	ja	ger. Beeintr. des Leber-stoffwechsels
Bunker. Nat. USA Halothan-studie 7.)	1966	856. 515	keine	Halothan und ande-re	stat. und path. Untersuchung nach Exitus	keine	retro spek-tiv	ja	Kein Zusammen-hang mit Halo-than beweisbar.
Christen-sen 8.)	1966	27	guter Allg. Zust. keine Leberer-krankung, keine Laparotomien.	Halothan Cyclo-propan	GOT LDH ges. Bil. Leber-biopsie, daraus GOT LDH ADH	vor Op., während Op. 8 Tage nach Op.	prosp.	ja	Leichte Leber-schädigung un-bekannter Ge-nese
De Backer 9.)	1966	233	kein Alkoholab-usus, Lebercirr-hose, -metasta-sen, Klinikauf-enthalt	Halothan und ande-re	ICD	vor Op. 1., 4. Tag nach Op.	prosp.	ja	kein Unterschied zwischen Halo-than und anders anaesthesierten Patienten.
Beck-mann 10.)	1966	24	keine Oberbauch-eingriffe	Halothan Äther Spinal	GOT GPT OCT	vor Op. 1., 2., 3. Tag nach Op. dann jed. 2. Tag	prosp.	?	nicht Halothan allein schädigt die Leber

Verfasser	ersch. Jahr	Zahl der Pat.	Auswahlkriterien	Narkosen	Untersuchungs-methoden vor und nach Op.	Untersuchungs-zeitpunkte vor und nach Op.	Stu-dien-typ	Stat. Aus-wert.	Ergebnis
Brohult 11.)	1967	48	guter Allg. Zust. keine Infektionen, Leberschäden, Op. am Abdomen, maligne Erkr.	Halothan Äther	GOT GPT OCT	vor Op. 1., 4., 7., 10. Tag nach Op.	prosp.	ja	nicht Leber-schädigender als andere Anaesthe-tika
Tompsen 12.)	1967	63	nur chirurg. Patienten	Halothan und ande-re	GOT GPT APH ges. Bil.	vor Op. direkt danach 2., 7. Tag nach Op.	prosp.	ja	Kein Unterschied zwischen Halo-than und anderen Anaesthetika.
Clauberg 13.)	1970	120	keine	Halothan und ande-re	BSP GOT LDH Isoenzym der LDH ges. Bil. Aldolase, Elektroph.	vor Op. irgend-wann in der Woche danach	prosp.	ja	Enzymerhöhung nicht eindeutig auf Halothan zu-rückzuführen
Wilbert Stoffregen Creutzfeld 14.)	1969	852	keine	Halothan Penthrane	GOT GPT APH ges. Bil. BSG HB Leu-kozyten Ery-throzyten	vor Op. 4. Tag nach Op.	prosp.	ja	Leberschädigung durch Halothan wird abgelehnt
Cascorbi 15.)	1970	11	5 Anaesthe-sisten 4 Studenten	Infusion von C_{14} Halo-than	Ausscheidungs-raten in Urin, Faeces, Schweiß, Atemluft	Basiswerte an 2 Personen, dann an jedem alle 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24 Std.	exp.	ja	Aussage zum Metabolismus von Halothan

Auswertung der bisher erschienenen Studien

Eine große Reihe von Untersuchungen zum Thema der Leberschädigung nach Halothannarkosen ist bereits veröffentlicht worden, ohne daß eine entscheidende und endgültige Aussage zu diesem Thema gemacht werden konnte. Woran liegt das?

Bei der Durchsicht der vorliegenden Organisationspläne kommt man zu der Ansicht, daß bestimmten Grundanforderungen an eine solche Untersuchung zu wenig Beachtung geschenkt wird.

So zum Beispiel, wenn kompliziert zu handhabende Untersuchungsmethoden angewandt werden. Eine Studie ist dann nur unter großen Schwierigkeiten in der Lage, ein genügend großes Patientenkollektiv zu erbringen. Welcher Proband läßt sich schon aus wissenschaftlichen Gründen 3 oder mehr Leberbiopsien machen (16) ? Solche Studien werden oft mit wenigen untersuchten Fällen beendet, und eine statistische Auswertung der gesammelten Daten ist dann mangels Masse nicht möglich.

Daher scheiden wohl folgende Untersuchungsmethoden für eine größere Studie aus: Laparoskopie, Leberblindpunktion, Leberbiopsie und bedingt auch Ausscheidungsteste wie Bilirubinbelastungsprobe und Bromtaleintest.

Immer wieder kommt es vor, daß ein postoperativer Ikterus dem Halothangebrauch zugeschrieben wird, ohne daß man sich vorher versichert hatte, ob der Patient nicht bereits zum Zeitpunkt der Operation eine latente Virushepatitis hatte,

die subklinisch war. Eine Studie sollte daher in der Lage sein, zu bestimmen, daß der Proband zum Untersuchungszeitpunkt nicht an einer Virushepatitis erkrankt ist. Der Nachweis von Australia - Antigen ist dazu in der Lage (5).

Oft werden zu wenige postoperative Untersuchungszeitpunkte angesetzt. So untersucht keine der zitierten Studien ihre Probanden länger als bis zum 10. Tag nach der Halothangabe. Das aber läßt die Entdeckung einer geringfügigen Leberschädigung zu einem Zufallsergebnis werden, da die "Halothanhepatitis" noch viele Tage nach der Narkose auftreten kann. Eine Untersuchung muß also lange und oft genug durchgeführt werden, um zu einem sicheren Ergebnis zu gelangen.

Voraussetzung für das Erkennen ursächlicher Faktoren von Leberschädigungen nach Halothannarkosen ist es, Fahndungsmethoden zu entwickeln, die in der Lage sind, möglichst viele nicht Halothan bedingte Ursachen von Leberschäden nach Operationen zu erkennen und auszuschalten, damit der manifeste Leberschaden direkt auf das Narkotikum zurückgeführt werden kann. Zur Erfüllung dieser Forderung müssen prae-, intra- und postnarkotische Daten gesammelt werden. Das aber bedeutet, daß eine solche Untersuchung prospektiv angelegt werden muß. Eine retrospektive Studie kann einen latenten Leberschaden, der schon vor der Operation bestand, nicht sicher ausschließen. So besteht dann die Möglichkeit, daß das verwendete Narkotikum zu Unrecht für einen manifesten postoperativen Leberschaden verantwortlich gemacht wird.

Außerdem muß das Patientengut für die Studie nach statistischen Gesichtspunkten ausgesucht werden, d.h. es muß eine

Differenzierung nach Geschlecht, Alter, Art der Operation und Zuordnung zur Narkose vorgenommen werden. Eine Kontrollgruppe muß angelegt werden, um Halothan mit einem anderen Narkotikum vergleichen zu können.

Ein weiteres Problem ergibt sich daraus, daß es bisher noch nicht möglich ist, vom Labor her zu beweisen, daß ein manifester Leberschaden direkt auf den Gebrauch von Halothan zurückgeht. Versuche, in dieser Hinsicht auf biochemischem Weg weiter zu kommen, sind bis jetzt über Teilerfolge nicht hinausgekommen (37). Zwar ist die Aufdeckung metabolischer und genetischer Vorgänge im Körper eine gute und vielversprechende Methode (31, 32, 14, 15), die Zusammenhänge verstehen zu lernen und so hinter das Problem der "Halothan-Hepatitis" zu kommen, für eine Untersuchung an langen chirurgischen Patientenreihen aber ist dieser Weg sicher nicht gangbar, da die Risiken der anzuwendenden Methoden von den Probanden nicht zu übersehen sind. Diese Untersuchungen sollten nur an solchen Personen durchgeführt werden, die Einblick in den Sachverhalt haben und die Gefahren und Konsequenzen eines Tests für ihre Gesundheit selbst abschätzen können. Das wiederum setzt medizinisch oder biochemisch gebildete Probanden voraus (13).

Schlußfolgerung

Unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Fakten wird jetzt in einer neuen Studie versucht, das Problem der "Halothan-Hepatitis" unter Mithilfe statistischer Methoden zu lösen. Der Grundgedanke besteht darin, in einer standardisierten anamnestischen Erhebung und einer Blutuntersuchung vor der Operation Basis und Vergleichswerte zu schaffen. Nach der Operation werden in verschiedenen Abständen Kontrollabnahmen durchgeführt und die Ergebnisse der Analysen mit denen vor der Operation verglichen. So läßt sich eine Enzymkurve jedes Patienten über den kontrollierten Zeitraum hin aufstellen. Wenn jetzt in einer Vergleichsgruppe die selben Voraussetzungen wie in der Halothangruppe geschaffen werden (gleicher Eingriff, gleiche Narkosedauer, gleicher Entnahmetag), kann man die Enzymkurven der beiden Gruppen miteinander vergleichen. Durch Summation der ermittelten Faktoren erhofft man sich, Rückschlüsse auf die Leberschädlichkeit oder Unschädlichkeit von Halothan ziehen zu können.

Bauplan der S F B Studie

Folgende Fragestellung liegt der Studie zugrunde:
Verursacht Halothan im Vergleich zur Neuroleptanalgesie eine Erhöhung der postoperativen Leberenzymaktivität im Serum?

Bei der Auswahl der Untersuchungszeitpunkte und des Laborprogramms wurde auf Erfahrungen früherer Studien zurückgegriffen.

Zur Aufnahme der zu sammelnden Daten wurden Fragebögen angefertigt, die es ermöglichen, die Erhebungen und Untersuchungen an jedem Patienten nach einem standardisiertem Verfahren durchzuführen. Damit sind die Daten qualitativ festgelegt und vergleichbar. Diese werden teilweise direkt, teilweise nach Gruppen zusammengefasst durch Computer ausgewertet. Zur Vereinfachung der Arbeit wurde ein präanästhetischer, ein intraoperativer und ein postoperativer Fragebogen entwickelt.

1. Präanästhetischer Fragebogen:
   Er enthält Fragen zur Anamnese und zur Medikamentenanamnese. Ein standardisierter Befundbericht schließt sich an, bei dem die Leber klinisch untersucht wird. Routineuntersuchungen werden aufgenommen wie: HB, HK, HBE, BSG, Zahl der Leuko- und Erythrozyten, Blutzuckergehalt, Differentialblutbild, Ionenkonzentrationen von Na, K, Ca, Fe, Urinuntersuchungen auf Zucker, Eiweiß, Bilirubin, Urobilin, Urobilinogen und Sediment. In einer gesonderten Untersuchung vor der

Operation wird die Serumaktivität von GOT, GPT, LDH, CHE und APH bestimmt. Elektrophorese und Australia-Antigen schließen sich an.

2. Intraoperativer Fragebogen (Narkoseprotokoll):
In diesen Bogen werden die Daten aus dem Narkoseprotokoll aufgenommen wie:
Prämedikation, Muskelrelaxantien, iv. Anästhetika, Blut und Volumenersatzmittel, besondere Narkosetechniken, Inhalationsanästhetika nach Art, Konzentration, Einwirkungsdauer und N_2O - O_2 flow, nicht zur Anästhesieerzeugung gegebene Medikamente, Operationsdiagnose, Intraoperative Komplikationen, Radiumeinlage.

3. Postoperativer Fragebogen:
An den ersten 8 postoperativen Tagen wird jeweils ein Fragebogen dieser Art ausgefüllt, danach nur noch zu den Untersuchungszeitpunkten. Diese waren für den 4., 8., 14., 21. postoperativen Tag angesetzt. Wird bei einer Blutprobe ein Anstieg der Laborwerte beobachtet, der die Norm überschreitet, so wird 1 bis 2 Tage danach eine zusätzliche Blutprobe analysiert.

Der Bogen enthält Fragen zur Medikation, zum klinischen Zustand des Patienten und zu postoperativen Komplikationen. Außerdem werden an den Untersuchungszeitpunkten die Serumaktivitäten für GOT, GPT, LDH, CHE und APH eingetragen. Ebenso wird ges. Bil. untersucht und der Australia-Antigen Test durchgeführt.

Pilotstudie an 86 Patienten

Eine Pilotstudie wurde durchgeführt um die Validität der Daten aus der Studie zu prüfen. Dabei ergab sich nach Durchsicht der ersten 86 Fälle bei 35 Patienten eine Erhöhung mindestens eines Laborwertes zu einem Untersuchungszeitpunkt.

Als Grenzwerte der Norm wurde festgesetzt:

GOT	12	mu/ml
GPT	12	"
LDH	1,1	"
CHE	3,6	"
APH	200	"
ges. Bil.	1,0	mg%

Die folgenden Diagramme zeigen die Konzentrationsverteilungen der einzelnen postoperativen Werte der 35 Patienten an. Mit einem ˙ wurden Halothan, mit einem + die NLA Narkosen gekennzeichnet.

Abb. 1 Verteilung der Konzentrationshäufigkeit der GOT zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten

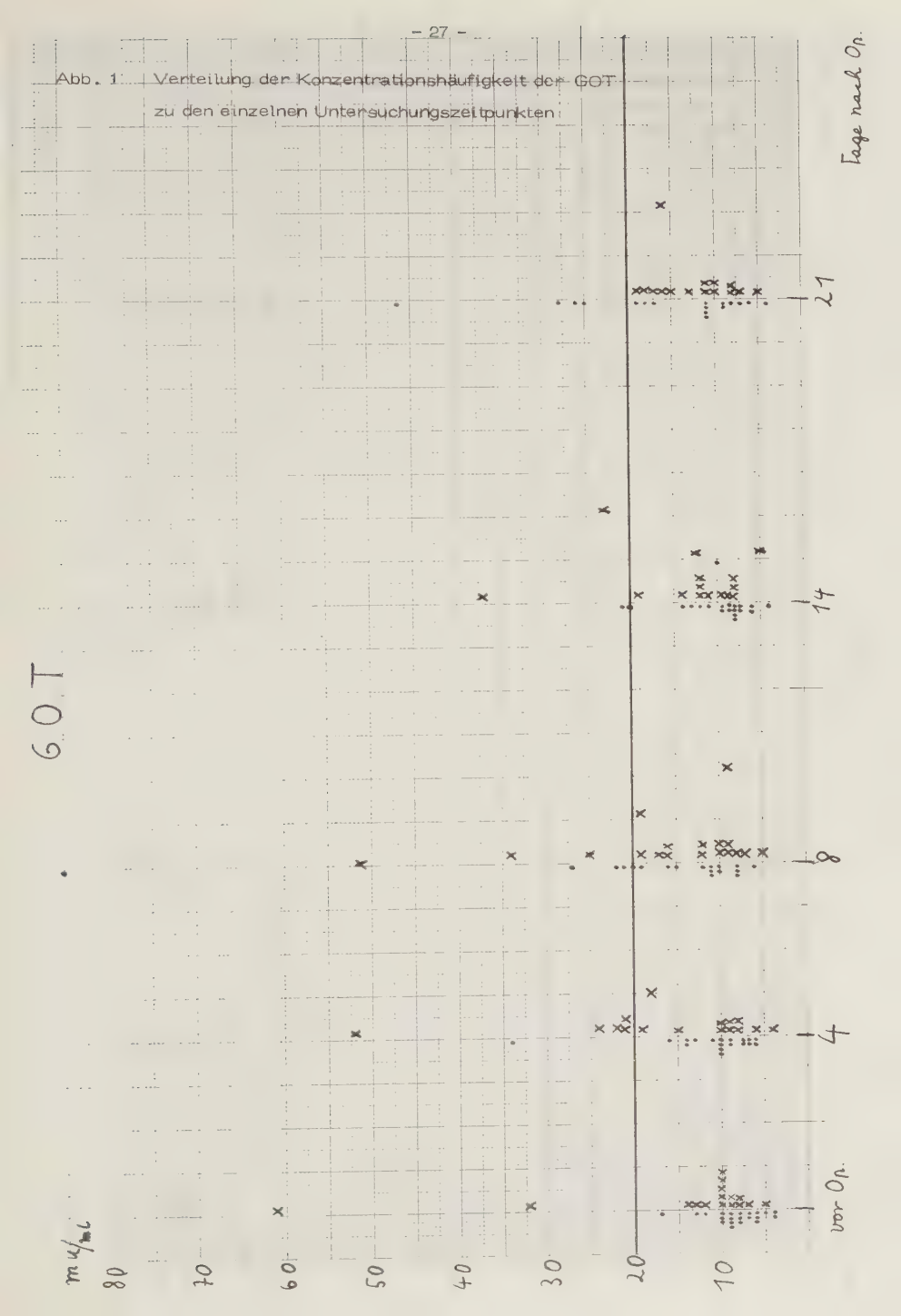


Abb. 2 Verteilung der Konzentrationshäufigkeit der GPT zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten

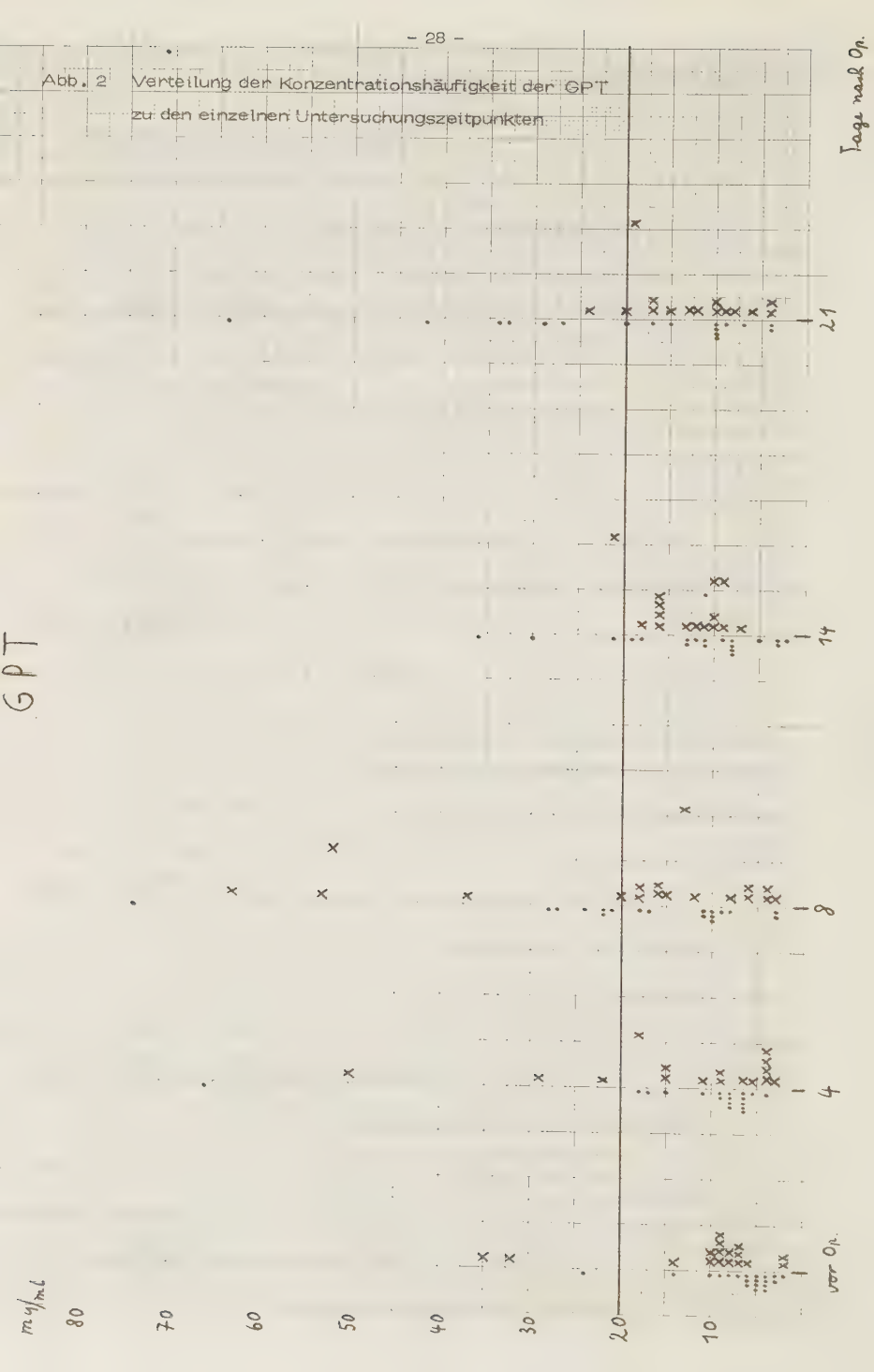
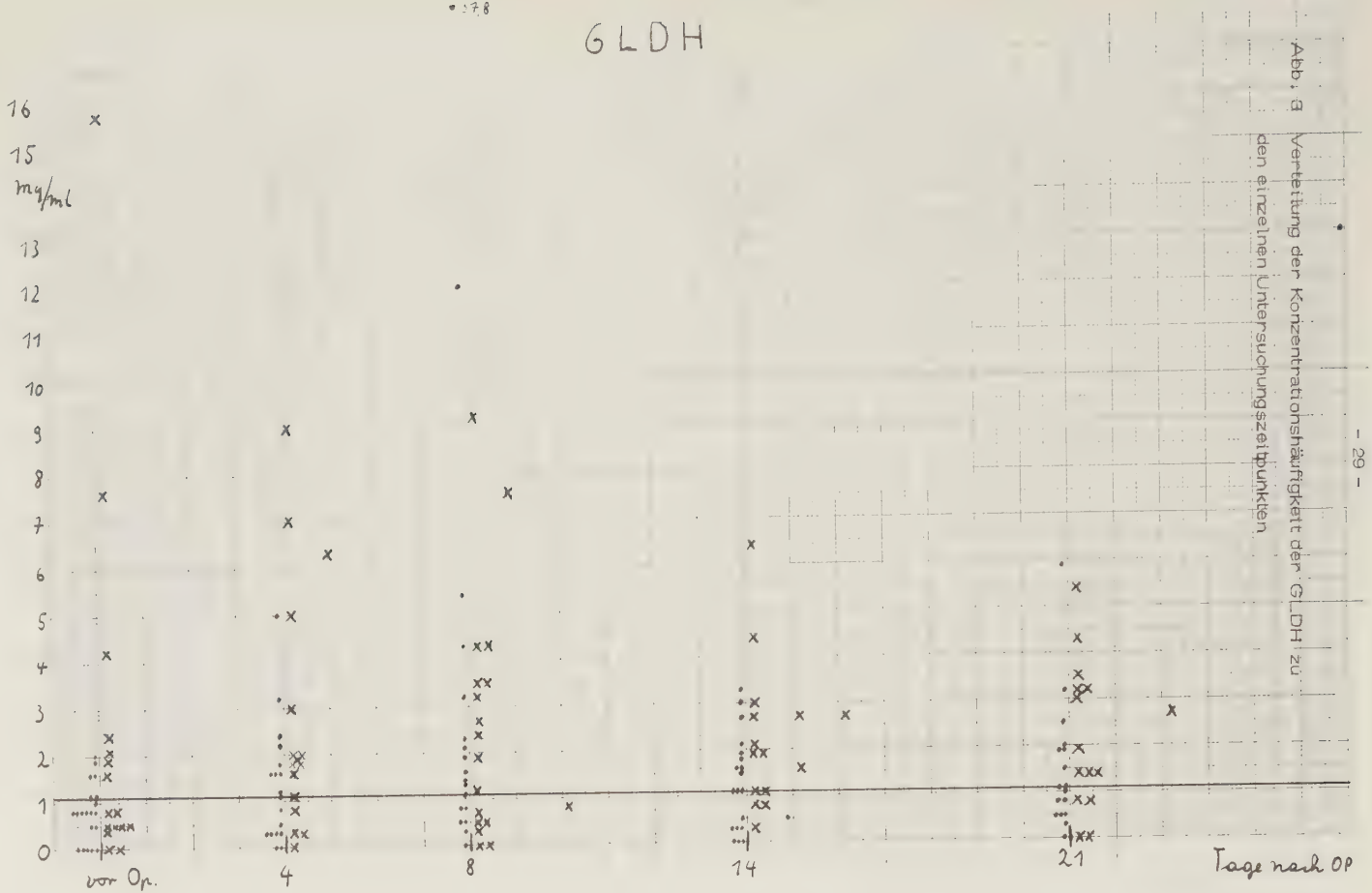


Abb. 9 Verteilung der Konzentrationshäufigkeit der GLDH zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten



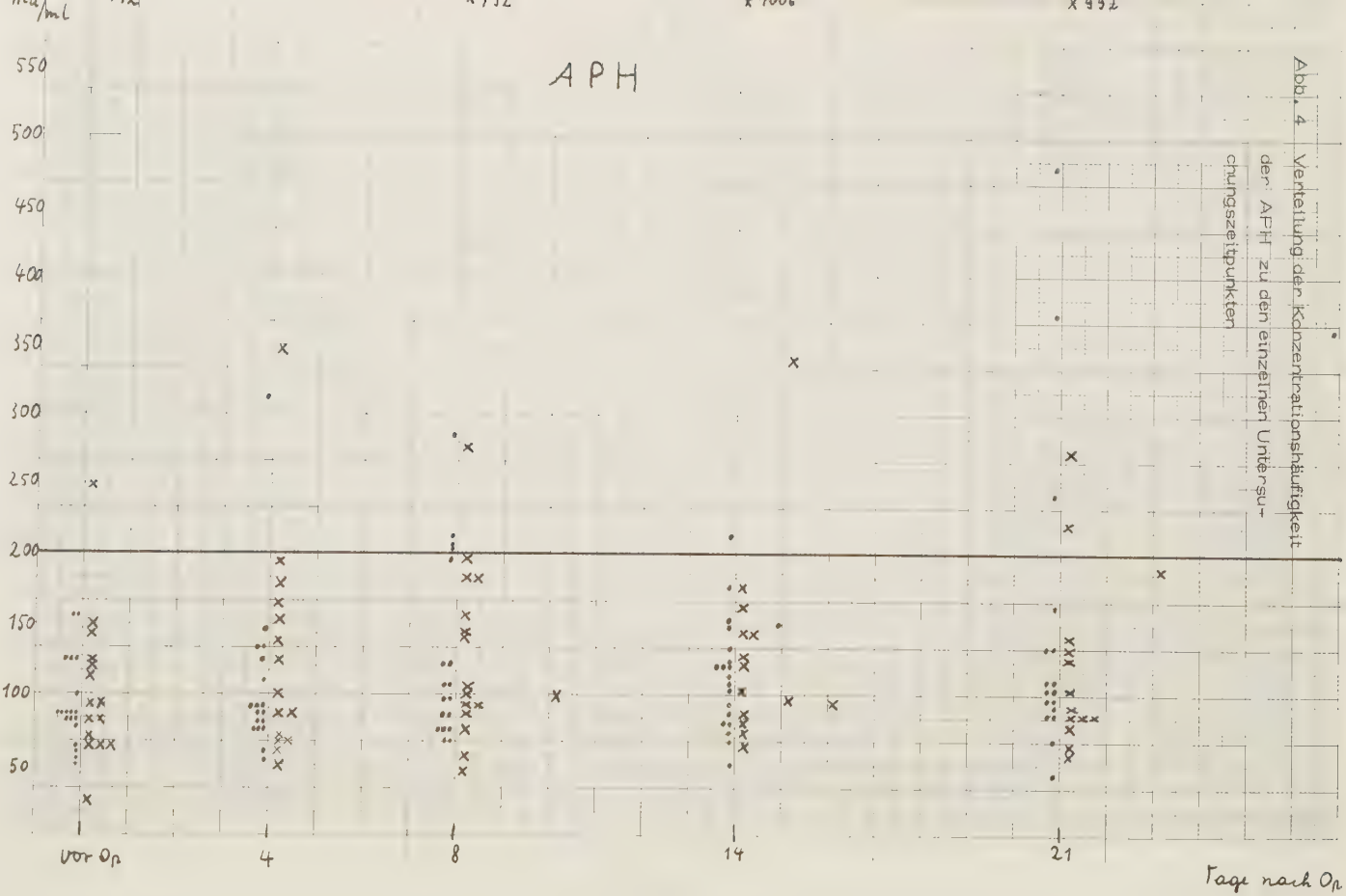


Abb. 4 Verteilung der Konzentrationshäufigkeit der APH zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten

Abb. 5 Verteilung der Konzentrationshäufigkeit der CHE zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten

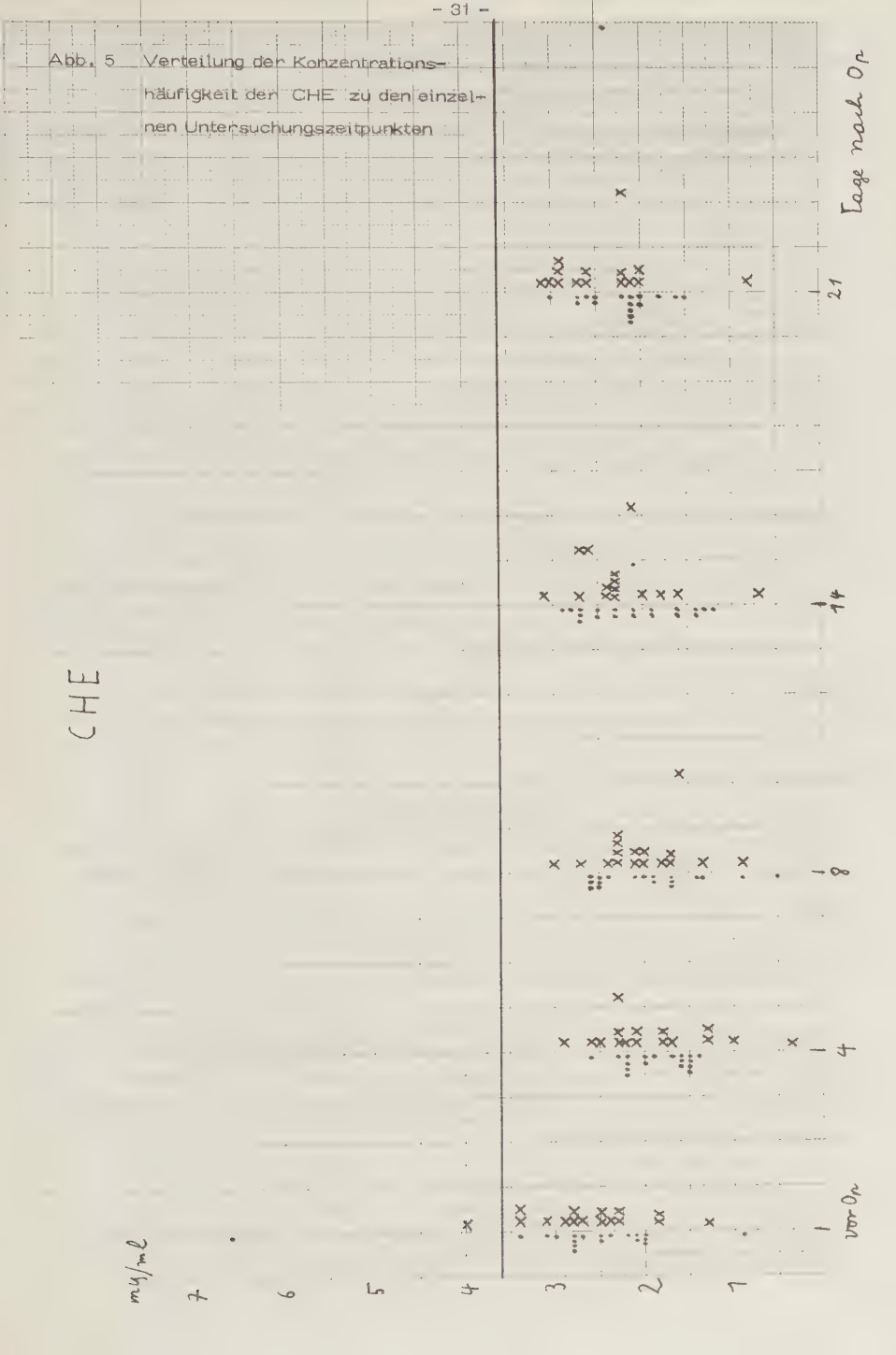
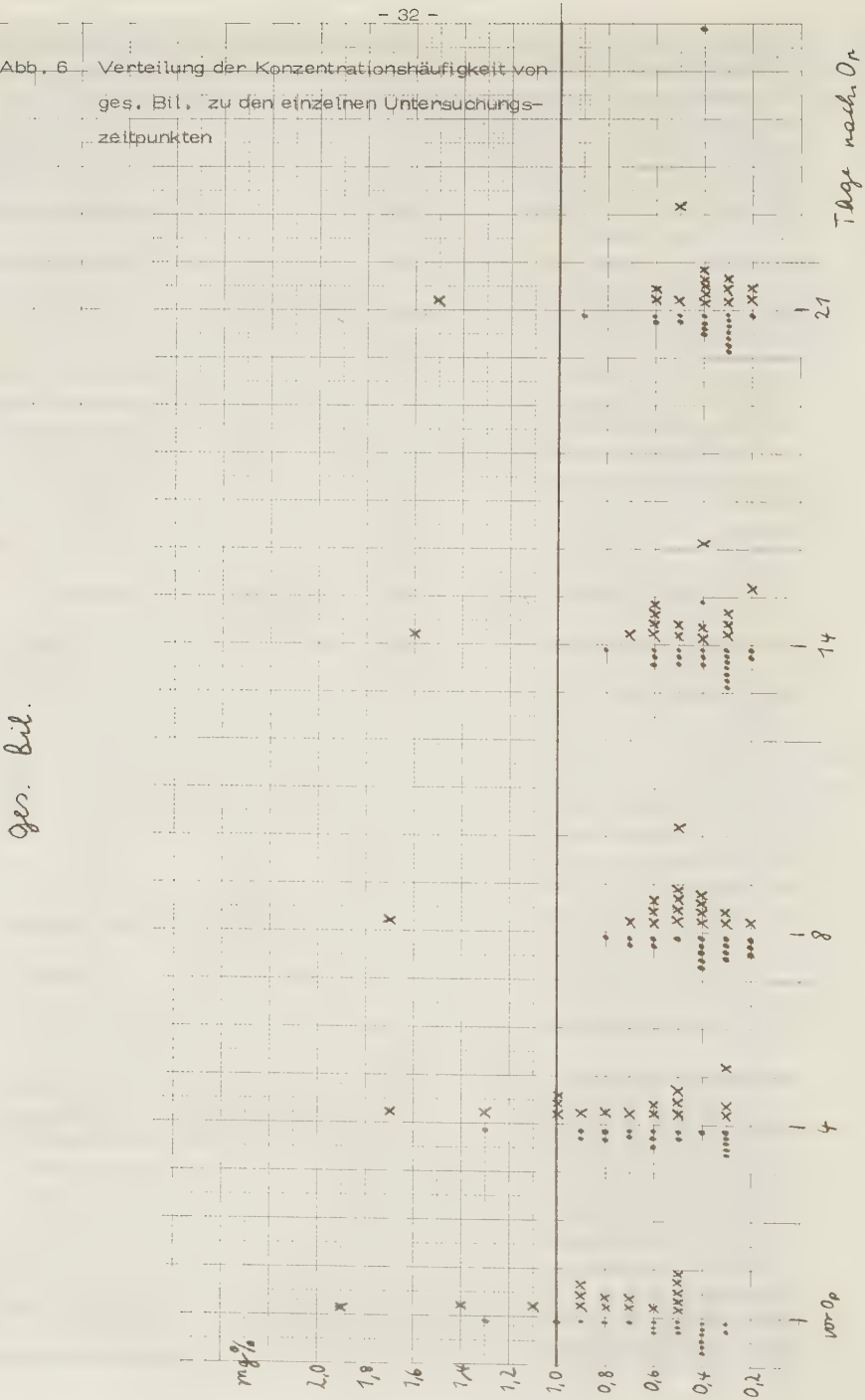


Abb. 6 Verteilung der Konzentrationshäufigkeit von ges. Bil. zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten



Die folgende Tabelle enthält die Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen ($\overline{x_n}$) der Enzymaktivitäten im Serum zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten, aufgeschlüsselt nach den verwendeten Narkosemitteln.

	vor Op.		4. Tag		8. Tag		14. Tag		21. Tag	
	Hal.	NLA	Hal.	NLA	Hal.	NLA	Hal.	NLA	Hal.	NLA
GOT										
$\bar{x}$	8,43	14,25	11,17	15,97	13,76	15,89	9,8	13,1	16,29	12,27
$\overline{x_n}$	0,67	3,46	1,51	2,89	1,46	2,88	0,98	2,09	3,09	1,12
GPT										
$\bar{x}$	6,68	10,76	12,33	13,13	18,22	20,0	12,45	12,93	17,56	12,53
$\overline{x_n}$	1,11	2,2	3,28	3,08	3,71	4,37	1,95	1,04	2,97	1,56
GLDH										
$\bar{x}$	2,47	0,81	2,51	1,34	2,32	2,72	1,24	2,25	1,51	2,19
$\overline{x_n}$	1,01	0,14	0,67	1,01	0,6	0,23	0,4	0,4	0,35	0,4
APH										
$\bar{x}$	93,5	143,9	105,9	154,4	126,8	166,2	115,5	188,3	148,2	182,3
$\overline{x_n}$	7,2	43,8	13,5	34,9	15,3	41,6	8,9	61,1	28,0	60,0
CHE										
$\bar{x}$	2,67	2,62	1,89	1,95	1,94	2,05	2,1	2,22	2,22	2,41
$\overline{x_n}$	0,25	0,17	0,09	0,16	0,14	0,13	0,12	0,14	0,1	0,15
ges.Bil.										
$\bar{x}$	0,61	0,83	0,6	0,78	0,45	0,53	0,41	0,53	0,42	0,46
$\overline{x_n}$	0,06	0,1	0,06	0,1	0,1	0,08	0,04	0,09	0,05	0,09

Diskussion

Halothan ist seiner chemischen Struktur nach dem Chloroform verwandt. Deswegen wurde schon früh vermutet, daß es wie dieses direkt lebertoxisch wirkt. In Tierversuchen erwies es sich jedoch nicht als ein Lebergift (20, 23, 30, 41), die Leberschäden waren nicht reproduzierbar.

Die in der Literatur beschriebenen Fälle zeigen, daß Halothan schon nach einmaliger Gabe zur akuten Leberdystrophie geführt hat (8, 26, 7). Diese Fälle sind allerdings so selten, daß man sie auch als eine zufällig während der Operation aufgetretene Virushepatitis ansehen kann.

Bei rezidivierender Exposition kann es in seltenen Fällen zum Ikterus und zu einer Reaktion kommen, die einer Allergie nicht unähnlich ist.

Des weiteren wird bei Personal, daß einer chronischen Halothanexposition unterworfen ist, von Beschwerden berichtet. So trat in mehreren Fällen bei Anästhesisten ein neuer Schub einer Hepatitis auf, nachdem sie Halothan verwendet hatten (3). Außerdem wird von einer Zunahme von Aborten bei weiblichem Operationspersonal berichtet (21).

Als Begründung für die Leberschäden nach Halothangaben wird in neueren Arbeiten das Auftreten von toxischen und atypischen Metaboliten genannt (14, 32, 37). So konnte sich die enzyminduzierende Wirkung von Halothan darstellen lassen, indem man einmal chronisch halothanexponiertem Personal (Anästhesisten) und Pharmaciestudenten definierte Mengen Halothan injizierte und die Ausscheidungsraten ihrer Halothanmetaboliten betrachtete (13). Dabei zeigte

sich eindeutig, daß die Anästhesistengruppe mehr Metaboliten produzierte und ausschied als die Studentengruppe.

In der S F B Studie versuchen wir nun, den Ursachen der Leberdystrophien nach Halothangaben durch die Kontrolle der Serumenzyme näher zu kommen. Die Kontrolle erfolgt einmal vor und viermal nach der Narkose. Wir wollen versuchen, durch Summation der Faktoren, die sich in den Serumenzymen ausdrücken, auf Grund des Vergleiches der Enzymkurven von N L A Patienten und Halothan-Patienten eine Aussage über die Leberschädlichkeit der Narkotika zu machen. Eine Pilotstudie an Hand von 86 Fällen zeigte bereits bei 36 Patienten das Abweichen eines Wertes von der Norm. Dabei war zu beobachten, daß bei GOT Spitzenabweichungen bis 85 mu/ml auftraten. Bei GPT waren es 74 mu/ml, bei APH 1006 mu/ml, bei CHE keine, bei LDH 37,8 mu/ml und bei ges. Bil. waren nur geringe Abweichungen zu verzeichnen. Der Anteil der N L A Patienten und der Halothan-Patienten war dabei bisher gleich groß. Eine statistische Auswertung des Zahlenmaterials erfolgte bisher noch nicht, so daß aus diesen Zahlen keine Rückschlüsse gezogen werden können.

Zusammenfassung

Eine retrospektive und 14 prospektive Untersuchungen aus den Jahren 1958 bis 1970 zum Thema der Leberdystrophien nach Halothangaben wurden zusammengetragen und auf ihre Organisationspläne und Ergebnisse hin untersucht. Es wurde analysiert, warum die Ergebnisse der Arbeiten immer wieder in Frage gestellt werden und keine endgültige Aussage zur Halothantoxizität gemacht werden konnte.

Erfahrungen und Anregungen aus diesen Arbeiten wurden beim Dessign einer neuen Untersuchung verwertet, der Bauplan dieser Studie vorgestellt und Daten einer Pilotstudie an Hand von Diagrammen dargestellt.

Abkürzungsverzeichnis

ADH	=	Alkohol-Dehydrogenase
APH	=	alkalische Phosphatase
ges. Bil.	=	gesamt Bilirubin im Serum
BSG	=	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit
BSP	=	Bromsulphaleinprobe
CHE	=	Cholinesterase
GOT	=	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	=	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HB	=	Hämoglobingehalt des Blutes
HBE	=	Hämoglobingehalt pro Erythrozyt
HK	=	Hämatokrit
ICD	=	Isocitrat-Dehydrogenase
LDH	=	Lactat-Dehydrogenase
MDH	=	Malat-Dehydrogenase
OCT	=	Ornithin-Carbamyl-Transferase
SDH	=	Sorbit-Dehydrogenase

Quellenverzeichnis

1. De Backer L.J. and Longnecker D.
"Prospective and retrospective searches for liver necrosis following Halothane anaesthesia"
Jama. 195 (1966) 157

2. Beckmann V., Brohult J., Reichard H.
"Elevations of liverenzyme activities in serum after Halothane, Ether and spinal anesthesia"
Acta Anaesth. Scand. 10 (1966) 55

3. Belfrage S., Ahlgren J., Axelson S.
"Halothane-hepatitis in an anesthesist"
Lancet 2 (1969) 1466

4. Birt R.C., Boulton T.B.
"Postoperative jaundice"
Anaesthesia 20 (1965) 79

5. Blumberg, Baruch S.
"Australia Antigen as a hepatitis virus"
Am. Jurn. of Med. 48 (1970) 1

6. Brennan H.J., Hunter A.R., Johnstone
"Halothan, a clinical assessement"
Lancet 2 (1957) 453

7. Brody Gl., Sweet Rb.
"Halothan-anesthesia as a possibl cause of massive hepatic necrosis"
Anesthesiology 24 (1963) 29

8. Brohult J.
"Liverreaction after Halothane and Diethylether anaesthesia"
Acta Anaesth. Scand. 3 (1967) 201

9. Bunker J.P., Blumenfeld Cm.
"Liver necrosis after Halothan anaesthesia"
New Engl. J. Med. 268 (1963) 531

10. Byrd B.F.
"Serious sequelae of general anesthesia"
Ann. Surg. 175 (1972) 673

11. Caravati Ch.M.
"Acute massive hepatic necrosis with fatal liver failure"
Digestive Diseases 16 (1971) 803

12. Carson Jc.
"Clinical experiences with Fluothane"
Am. Surg. 149 (1959) 100

13. Cascorbi H.F., Blake D.A., Helrich M.
"Differences in biotransformation of Halothane in man"
Anesthesiology 32 (1970) 119

14. Cascorbi H.F., Blake D.A.
"Trifluorethanol and Halothane biotransformation in man"
Anesthesiology 35 (1971) 493

15. Cascorbi H.F.
"Genetic and environmental influence on Halothane metabolism in twins"
Clin. Pharmacol. and Therap. 12 (1971) 50-55

16. Christensen
"Liver function, histology and cytochemistry in man following Halothane and Cyclopropane anesthesia"
Acta Med. Scand. 180 (1966) 29

17. Clauberg G.
"Untersuchung über den Einfluß von Inhalationsnarkosen und Operation auf die Leberfunktion"
Anaesthesist 19 (1970) 387

18. Davies G.E.
"Is Halothane-hepatotoxicity an allergic reaction to Halothane?"
Proc. of the royal society of med. 66 (1973) 55

19. Defalque R.J., Stoelting V.K.
"Hepatic failure after Halothane"
Anesthesiology 25 (1964) 869

20. Gilson J.A.
"Fluothane-toxicity: Pathological studies of mouse liver and kidney"
Canad. Anesth.J. 6 (1959) 148

21. Hitcher Ch., Cohen E., Trudell J.
"Chronic exposure to anesthetic gases in the operatingroom"
Anesthesist 35 (1971) 348

22. Johnstone M.
"Halothane, the first five years"
Anesthesiology 22 (1961) 591

23. Jones W., Margolis G., Stephen Cr.
"Hepatotoxicity of inhalation of anesthetic drugs"
Anesthesiology 19 (1958) 715

24. Kunz W.
"Experimental study of the effects of drugs on the liver"
Excepta Med. Intern. Congress Deries 115 (1966) 138

25. Kuschinsky G. und Lüllmann H.
"Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie"
4. Auflage 1970 Thieme Verlag Stuttgart S. 151-152

26. Lindenbaum J., Leifer E.
"Hepatic necrosis associated with Halothane-anesthesia"
New Engl. J. Med. 268 (1963) 525

27. Little D., Charles M.
"The effects of Fluothane, Cyclopropane and Ether anesthesia on liver function"
Surg. Gynecol. 107 (1958) 712

28. Lorentz K. und Henneberg U.
"Das Verhalten der leberspezifischen LDH nach Halothannarkosen"
Anaesthesist 13 (1964) 234

29. Raventos J., Duncan
"The pharmacokinetics of Halothan"
Brit. J. Anesth. 31 (1959) 302

30. Raventos J.
"The action of Fluothane: A new volatile anesthetic"
Brit. J. Pharmacol. 11 (1956) 394

31. Rehder K., Forbes J., Alter H.
"Halothane biotransformation in man"
Anesthesiology 28 (1967) 711

32. Rosenberg H.
"Inhibitation of energy production by Halothane metabolits"
Acta pharmacol. et toxicol. 28 (1970) 327

33. Scholler K.L., Köhnlein H.E.
"Über den Einfluß verschiedener Narkosemittel auf die Enzymaktivität im menschlichen Serum"
Anaesthesist 14 (1965) 293

34. Seiflow G.H.
"The noninflammability of Fluothane"
Brit. J. Anesth. 29 (1957) 438

35. Sheridan C.A., Robson J.G.
"Fluothane in obsterical anesthesia"
Canad. Anes. Soc. J. 6 (1959) 365

36. Stark G.
"Der Einfluß der Narkose auf die Transaminasen GOT, GPT und Dehydrogenasen LDH, MDH im Serum"
Anaesthesist 13 (1964) 38

37. Stier A.
"The biotransformation of Halothane"
Anesthesiology 2 (1968) 388

38. Stöcker L.
"Narkose"
2. Auflage 1969 S.39-42 Thieme Verlag Stuttgart

39. Subcommitee of the national Halothan study of the commitee on anesthesia, national academy of sciences national research council
"Summary of the national Halothan study"
Jama. 5 (1966) 775

40. Tompsen M.D. et al
"An evaluation of the effect of Halothane on liver function and disease"
Am. J. Surg. 114 (1967) 658

41. Virtue, Payne
"Observations during experimental and clinical use of Fluothane"
Anesthesiology 19 (1958)

42. Wilbert L., Stoffregen J., Creutzfeld W.
"Vergleichende Untersuchung über die Funktionelle Leberveränderung nach Methoxyflurane bzw. Halothan Narkosen bei 852 Patienten"
Horatz K. - Leber und Pankreasschäden durch Schock und Narkose - Thieme Verlag Stuttgart 1970

Präanaesthetischer Fragebogen

H A L O T H A N S C H Ä D E N

- Präanaesthetische Phase -

2. verbesserte Auflage

SONDERFORSCHUNGSBEREICH (SFB) 36

Adressette des Patienten

SFB-Nummer des Patienten +

S	F						
1	2	3	4	5	6	7	8

Datum des Untersuchungsbeginns ++

Tag		Mon.		Jahr	
16	17	18	19	20	21

+) Ein Patient wird grundsätzlich unter der Nummer geführt, die er erhält, wenn er zum ersten Mal in den SFB aufgenommen wird. Deshalb bitte feststellen, ob der Patient nicht bereits unter einer anderen Nummer im SFB geführt wird.

++) Dieses Datum wird automatisch in das Datumsfeld in den folgenden Seiten des ersten Sets übertragen.

Anweisung an die Locherin:

Spalten 1 - 8	einer jeden Lochkarte:	Die auf dieser Seite aufgeführte Zeichenfolge.
Spalten 9 - 14	einer jeden Lochkarte:	Die auf den folgenden Seiten aufgeführte Zeichenfolge.
Spalten 16 - 21	einer jeden Lochkarte:	Wenn auf den folgenden Seiten blank, dann bitte das auf dieser Seite aufgeführte Datum einsetzen.
Spalte 15	einer jeden Lochkarte:	Die im Kreis der Kennungsleiste oder vor Kartenwechsel angegebene Zahl.

ANAMNESE - Halothanschäden -	1 1 0 0 9 10 11 12 Erhebungsteil	0 2 13 14 Version	1 15 Karte	Tag Monat Jahr 16 17 18 19 20 21 Achtung! Hinweis auf Deckblatt beachten

Krankheit bitte hier eintragen :	Alter des Pat. bei dieser Krankheit: (Alter in Jahren)	Deshalb Op. durchgeführt 1: nein 2: ja, Lokalan. 3: ja, Vollnark.	Deshalb noch in Behandlung 1: nein 2: ja	Schlüssel
	22	24	25	26
	30	32	33	34
	38	40	41	42
	46	48	49	50
	54	56	57	58
	62	64	65	66
	(2) 22	24	25	26
	30	32	33	34
	38	40	41	42
	46	48	49	50
	54	56	57	58
	62	64	65	66
	(3) 22	24	25	26
	30	32	33	34
	38	40	41	42
	46	48	49	50
Berufskrankheiten:				
	(4) 22	24	25	26
	30	32	33	34
	38	40	41	42
		Gesamt MdE in %		46

CHRONOLOGISCHE EIGENANAMNESE

Eruieren Sie bitte die durchgemachten Krankheiten, berücksichtigen Sie bitte nur mit einiger Sicherheit zu definierende Krankheiten, keine Symptome oder Verdachte. Tragen Sie bitte Festgestelltes im folgenden Schlüsselblatt links möglichst genau ein und verschlüsseln - wenn möglich - diese Krankheit oder die passende Gruppe in den rechten Schlüsselkästchen.
Öfters durchgemachte oder rezidivierte Krankheiten werden entsprechend häufig eingetragen.

SCHLÜSSELKATALOG

0100 Erkrankungen im Kopf - Halsbereich

0101 chron. Nasennebenhöhlenerkrankungen
0102 chron. Cephalgien oder Neuralgien
0103 Sonstige HNO - Erkrankungen
0104 Ophthalmologische Erkrankungen

0200 Erkrankungen der übrigen Atemwege

0201 Tuberkolose der Atemorgane
0202 Asthma bronchiale
0203 Emphysem
0204 chron. Bronchitis

0300 Erkrankungen des Herz - Kreislaufsystems

0301 Herzvitium
0302 Myocardinfarkt
0303 Rhythmusstörungen
0304 Hypertonie
0305 Hypotonie
0306 Angina pectoris

0400 Erkrankungen des Magen - Darmtrakts

0401 Unspezifisch - entzündliche Erkrankungen
0402 Ulcuserkrankungen
0403 Infektionserkrankungen
0404 Tumoröse Erkrankungen
0405 Resorptionsstörungen

0500 Erkrankungen von Leber, Gallenwegen und Pankreas

0501 Hepatitis
0502 Lebercirrhose oder Fettleber
0503 Cholelithiasis
0504 Pankreatitis
0505 Ikterus

0600 Bluterkrankungen

0601 Anämien
0602 Leukämien
0603 Polyglobulie

0700 Stoffwechselerkrankungen

0701 Diabetes mellitus
0702 Gicht
0703 Hyperthyreose
0704 Hypothyreose
0705 Fettstoffwechselerkrankungen

0800 Erkrankungen der Nieren und Harnwege

0900 Rheumatische Erkrankungen

1000 Allergien

1001 Pflaster
1002 Halogene
1003 Antibiotika
1004 Chemotherapeutika
1005 Analgetika
1006 Antipyretika
1007 Antirheumatika
1008 Sedativa Psychopharmaka
1009 Hypnotika
1010 Alimentäre Allergien
1011 Blütenstaub, Tierhaare u.s.w.
1012 Heuschnupfen
1013 Anaesthetika

1100 Vergiftungen

1200 Berufskrankheiten

1300 Sonstige dermatologische Erkrankungen

1400 Gynäkologische Erkrankungen

1500 Neurologische Erkrankungen

1600 Psychiatrische Erkrankungen

1700 Orthopädische u. chirurg. Erkrankungen

1800 Sonstiges

ANAMNESE - Halothanschäden - 1. Fortsetzung	1 1 0 0 9 10 11 12 Erhebungsteil	0 2 13 14 Version	5 15 Karte	Tag Monat Jahr 16 17 18 19 20 21 Achtung! Hinweis ** auf Deckblatt beachten

MEDIKAMENTENANAMNESE (nur während des letzten Jahres)	1= keine, folgendes überspringen 2= ja, bitte im Folgenden spezifizieren		22
Medikament bitte hier mit Handelsnamen eintragen !	regelmässige Einnahme über wieviel Monate (evtl. runden)	regelmässige Einnahme zur Zeit 1: ja 2: nein	Schlüssel der Medikamentengruppe
	23	25	26
	28	30	31
	33	35	36
	38	40	41
	43	45	46
	48	50	51
	53	55	56
	58	60	61
	6 22	24	25
	27	29	30
	32	34	35
	37	39	40
	42	44	45
	47	49	50
	52	54	55

BEMERKUNGEN:

SCHLUSSELLISTE FÜR MEDIKAMENTE

01 Am Verdauungstrakt wirksame Mittel (gegen Diarrhoe, Obstipation, Meteorismus, Hyperacidität, Verdauungsenzyme, Cholagoga, Wurmmittel)

02 Analgetica, Antipyretica, Spasmolytica (ohne 03)

03 Opiate, Codeinpräparate

04 Expectorantien, Rachendesinfizientien, Hustenmittel (ohne 03)

05 Nasensprays mit vasokonstriktorischer Wirkung

06 Mittel gegen periphere Durchblutungsstörungen oder Varikosis

07 Zentral wirksame Sympathicomimetica, Parasympathicomimetica

Kreislaufmittel (Ohne 07) und Herzmittel (Ohne 16)

08 Antihypertonica, Diuretica

09 Kalium, Calzium, Natrium, Lithium, Fluor

11 Vitamine, auch kombiniert mit Eisen oder Spurenelementen

12 Antiemetica, Antihistaminica

13 Psychopharmaka, (Neuroleptica, Thymoleptica, Tranquilizer)

14 Sonstige Sedativa, Hypnotica, Antiepileptica

15 Narcotica, Lokalanaesthetica, Muskelrelaxantien

16 Herzglykoside, Koronarerweiternde Substanzen

17 Antifibrillatorische Substanzen

18 Sexualhormone, Cortison, Anabolica

19 Schilddrüsenhormone und -präparate

20 Insulin o.a. Antidiabetica

21 Sulfonamide, Antibiotica, Antimykotica, Tuberculorstatica

22 Sekalepräparate, Mutterkornalkaloide, Lysergsäurepräparate

23 Zytostatica

24 Impfstoffe

25 Gerinnungsfördernde oder -hemmende Mittel

26 Salben, Vaginalstoffe

27 Plasmaersatzmittel

28 Unspezifische Kräftigungsmittel, Tees, homöopathische Mittel

29 Nicht im Handel befindliche Mittel

30 Nicht klassifizierbare Mittel (Ohne 29)

31 Sonstige

32 Blut

33 Leberschutzmittel

34 Kalorische Lösungen

PRÄOPERATIVE BEFUNDE - Halothanschäden -	1 1 1 0 9 10 11 12 Erhebungsteil	0 2 13 14 Version	1 15 Karte	Tag Monat Jahr 16 17 18 19 20 21 Achtung! Hinweis ** auf Deckblatt beachten

PRÄANAESTHETISCHER BEFUND		
Grösse	Angabe in cm	22
Gewicht	Angabe in kg	25
Temperatur rectal	°C	28 ,
Puls	Pulse pro Minute	31
R R	systolisch/diastolisch	34 37
Typ	1: normal 2: dünn 3: muskulös 4: dick	40
Risikogruppen	1: I 2: II 3: III 4. IV	41
H A U T	1: normal 2: Veränderungen, nachfolg. spezifizieren	42
Blässe	Bitte signieren Sie nur das Zutreffende mit einer " 1 "	43
Ikterus		44
Rötung		45
Trockene und faltige Haut		46
Pigmentation		47
Blutungen		48
Spider naevi		49
Xanthem		50
Palmar- und / oder Plantar - Erythem		51
K O P F und H A L S	1: normal, folgendes überspringen. 2: Veränderungen, nachfolgendes spezifizieren.	52
Mund	1: normal 2: exsikkotisch 3: belegt	53
Schilddrüse	1: normal 2: Struma ohne Funktionsdiagnostik 3: euthyreote Struma 4: Hypothyreose 5: Hyperthyreose 6: Zustand nach Strumektomie	54

PRÄOPERATIVE BEFUNDE - Halothanschäden - 1. Fortsetzung	1 1 1 0 9 10 11 12 Erhebungsteil	0 2 13 14 Version	1 15 Karte	Tag Monat Jahr 16 17 18 19 20 21 Achtung! Hinweis ** auf Deckblatt beachten

BRUSTKORB und LUNGE		
Form des Brustkorbes	1: normal 2: deformiert	55
Lungengrenzen	1: normal 2: eing. Verschieblichkeit	56
Klopfschall	1: normal 2: hypersonor 3: gedämpft	57
Atemgeräusch	1: normal 2: pathologische Befunde, bitte folg. spezifizieren:	58
bronchial	Bitte signieren Sie nur das Zutreffende mit einer " 1 ".	59
verschärft		60
abgeschwächt		61
Nebengeräusche	1: normal, folgendes überspringen. 2: ja, bitte folgendes spezifizieren.	62
feinblasige RG	Bitte signieren Sie nur das Zutreffende mit einer " 1 ".	63
mittelblasige RG		64
grobblasige RG		65
klingende RG		66
nicht klingende RG		67
Giemen und Brummen		68
Apnoe - Test	Angabe in Sekunden	69

KARDIALE BEFUNDE		
Venendruck (Beobachtung des Meniscus der V.jug.ext. bei Position 15 cm Üb.Ang.Ludovici	1: Meniscus kollabiert 2: Meniscus bleibt gefüllt 3: Einflußstauung nicht kard. Ursache 4: Erhöht. Venendruck nicht erklärlich	2 22
Zeichen einer Herzinsuffizienz	1: nein, folgendes überspringen 2: ja, folgendes bitte spezifizieren.	23
Dyspnoe	1: keine 3: Ruhedyspnoe 2: Belastungsdyspnoe 4: Orthopnoe	24
Cyanose	1: keine 2: ja	25
Feuchte Rasselgeräusche	1: nein 2: wenig 3: viel	rechts 26 links 27

PRÄOPERATIVE BEFUNDE -Halothanschäden- 2. Fortsetzung	1 1 1 0 (9 10 11 12) Erhebungsteil	0 2 (13 14) Version	2 (15) Karte	Tag Monat Jahr (16 17 18 19 20 21) Achtung! Hinweis auf Deckblatt beachten

KARDIALE BEFUNDE - Fortsetzung

		rechte Seite	linke Seite
Pleura - Erguß	1: nein 2: ja 3: fraglich	28	29
Ödeme	1: keine 2: leichte 3: schwere 4: ja, jedoch nicht kardial	30	
Ascites	1: nein 2: ja 3: ja, jedoch nicht kardial	31	
Abdomen	1: ohne patholog. Befund folgendes überspringen 2: patholog. Befund, bitte im Folgenden spezifizieren	32	
Schmerz - Lokalisation	1: rechter Oberbauch 2: linker Oberbauch 3: mittlerer Oberbauch 4: Mittelbauch 5: Unterbauch 6: diffus	33	
Schmerz - Art	1: konstant 2: rezidivierend	34	
Schmerz - Typ	1: spontan 2: Druckschmerz 3: 1+2	35	
gebläht	Nur Zutreffendes bitte mit einer "1" signieren !	36	
verstärkte Venenzeichnung		37	
Ileussymptomatik		38	
Hernien		39	
Sonstiges		40	
Wenn ja, bitte eintragen!			
Leber	1: ohne pathologischen Befund 2: derb 3: höckerig 4: 2+3 4: derb + glatt	41	
Größe	Perkutorische Gesamthöhe in cm	42	
Gallenblase	1: ohne pathologischen Befund 2: Zustand nach Cholezystektomie 3: palpabel 4: palpabel + derb	44	
EXTREMITATEN	1: normal, folgendes überspringen 2: patholog. Befund (bitte folg. spezifizieren.)	45	
Varicosis	Bitte signieren Sie nur das Zutreffende mit einer "1"	46	47
Ulcus cruris		48	49
Zeichen von Durchblutungsstörungen		50	51

LABORWERTE (präoperativ) -Halothanschäden-	1 1 3 0 (9 10 11 12) Erhebungsteil	0 3 (13 14) Version	1 (15) Karte	Tag Monat Jahr (16 17 18 19 20 21) Achtung! Hinweis auf Deckblatt beachten

HÄMATOLOGISCHE WERTE

Hb	g %		22 ☐☐,☐
Ery	Mill/mm³		25 ☐,☐
Hb_E			27 ☐☐
Leuco	in Hunderten		29 ☐☐☐
Hämatokrit	%		32 ☐☐,☐
BSG	mm/WG		35 ☐☐/☐☐
Differential-Blutbild			
Baso	%		39 ☐☐
Jug.			41 ☐☐
Seg.			43 ☐☐
Stab.			45 ☐☐
Lymph.			47 ☐☐
Mono			49 ☐☐
atypische Zellen und Sonstige			51 ☐☐
Eos			53 ☐☐

Urin - Untersuchung

Zucker	1: negativ 2: positiv		55 ☐
Eiweiß			56 ☐
Urobilinogen	1: normal 2: vermehrt		57 ☐
Urobilin			58 ☐
Bilirubin	1: negativ 2: positiv		59 ☐
Amylase	Angabe in mU / ml		60 ☐☐☐,☐☐
Sediment	1: normal 2: pathologisch		65 ☐

LABORWERTE (präoperativ) – Halothanschäden – 1. Fortsetzung	11 30 (9 10 11 12) Erhebungsteil	03 (13 14) Version	2 (15) Karte	Tag Monat Jahr (16 17 18 19 20 21) Achtung! Hinweis auf Deckblatt beachten
Eisen	µ %		22	
G T	mU/ml		26	
G T			29	
[illegible]			32	
Cholinesterase	U/ml		35	
Alkalische Phosphatase	mU/ml		39	
[illegible]			42	
Elektrophorese				
Gesamteiweiß	g %		46	
Albumine	Rel. -Prozent		49	
α_1 - Globuline			52	
α_2 - Globuline			54	
β - Globuline			57	
γ - Globuline			60	
[illegible]	mg%		63	
[illegible] - AG	0 nicht bestimmt 2 nicht vorhanden 1 vorhanden 3 unklar		66	
[illegible] - AK	0 nicht bestimmt 2 nicht vorhanden 1 vorhanden 3 unklar		67	
Migrationshemmungs - Test	1: negativ 2: positiv 3: nicht durchgeführt		68	

Narkoseprotokoll

H A L O T H A N S C H Ä D E N

- Narkoseprotokoll -

1. Auflage

SONDERFORSCHUNGSBEREICH (SFB) 36

Adressette des Patienten _____

SFB - NUMMER DES PATIENTEN +

S	F						
1	2	3	4	5	6	7	8

DATUM DER NARKOSE ++

Tag		Mon.		Jahr	
16	17	18	19	20	21

+) Ein Patient wird grundsätzlich unter der Nummer geführt, die er erhält, wenn er zum ersten Mal in den SFB aufgenommen wird. Deshalb bitte feststellen, ob der Patient nicht bereits unter einer anderen Nummer im SFB geführt wird.

++) Dieses Datum wird automatisch in das Datumsfeld in den folgenden Seiten dieses Sets übertragen.

Anweisung an die Locherin:

Spalten 1 - 8 einer jeden Lochkarte: Die auf dieser Seite aufgeführte Zeichenfolge.

Spalten 9 - 14 einer jeden Lochkarte: Die auf den folgenden Seiten aufgeführte Zeichenfolge

Spalten 16 - 21 einer jeden Lochkarte: Wenn auf den folgenden Seiten blank, dann bitte das auf dieser Seite aufgeführte Datum einsetzen.

Spalte 15 einer jeden Lochkarte: Die im Kreis der Kennungsleiste oder vor Kartenwechsel angegebene Zahl.

1

HALOTHANSCHÄDEN NARKOSEPROTOKOLL	1 1 3 5	0 1	1	Tag Monat Jahr
	9 10 11 12	13 14	15	16 17 18 19 20 21
	Erhebungsteil	Version	Karte	Achtung! Hinweis ** auf Deckblatt beachten

Prämedikation	1: nein, Folgendes überspringen 2: ja, bitte im Folgenden spezifizieren	22
Valium	nein: keine Signierung ja : bitte Gesamtmenge in mg eintragen	23
Dolantin		25
Atosil		28
Megaphen		30
Atropin		33 ,
Thalamonal	nein: keine Signierung ja: Gesamtmenge in ml eintragen	36 ,
Sonstige Medikamente wenn ja, bitte eintragen:	nein: keine Signierung ja: 1	38
i. v. Anästhetika	1: nein 2: ja, bitte im Folgenden spezifizieren	39
Brevimytal	nein: keine Signierung ja: bitte Gesamtmenge in mg eintragen	40
Trapanal		43
Ketamine		46
D H B		49 ,
N L A		
Fentanyl		52 ,
Thalamonal	nein: keine Signierung ja : Gesamtmenge in ml eintragen	56 ,
Sonstige wenn ja, bitte eintragen:	nein: keine Signierung ja: 1	58
Relaxantien	1: nein, Folgendes überspringen 2: ja, bitte im Folgenden spezifizieren	59
Succinylcholin	nein: keine Signierung ja: bitte Gesamtmenge in mg angeben	60
Alloferin		63
Pavulon		65 ,
Sonstige wenn ja, bitte eintragen:	nein: keine Signierung ja: 1	68

HALOTHANSCHÄDEN NARKOSEPROTOKOLL 1.Forts.	1 1 3 6 (9 10 11 12) Erhebungsteil	0 1 (13 14) Version	1 (15) Karte	Tag Monat Jahr (16 17 18 19 20 21) Achtung! Hinweis ** auf Deckblatt beachten

Inhalationsanästhetika	1: nein, Folgendes überspringen 2: ja, bitte spezifizieren	22

Halothan		A M V (1)	N_2O / O_2 - Flow
Konzentration (Vol %)	Einwirkungsdauer (Min)		Schlüssel: 2 : 1 = 1 3 : 1,5 = 2 4 : 2 = 3
23 ,	25	28 ,	31
32 ,	34	37 ,	40
41 ,	43	46 ,	49
50 ,	52	55 ,	58
59 ,	61	64 ,	67
(2) 22 ,	24	27 ,	30
31 ,	33	36 ,	39
40 ,	42	45 ,	48
49 ,	51	54 ,	57
58 ,	60	63 ,	66

Blut- bzw. Volumenersatzmittel	1: keine, Folgendes überspringen 2: ja, bitte spezifizieren	(3) 22
Blut	nein: keine Signierung ja: bitte Gesamtmenge in ml und die Anzahl der Flaschen angeben.	23 ml / Anzahl der Flaschen
Plasma/Serum		29 ml / Anzahl der Flaschen
Erythrozytenkonzentrat		35 ml / Anzahl der Flaschen
Plasmaexpander	wenn ja, bitte Gesamtmenge in ml angeben.	41
Sonstige Infusionen		45

Besondere Techniken	1 = nein, Folgendes überspringen 2 = ja, bitte spezifizieren	49
Hypotension	nein: keine Signierung ja: bitte Dauer der Maßnahme eintragen in Minuten	50
Hypothermie		53
Sonstige, wenn ja: bitte eintragen		56

HALOTHANSCHÄDEN NARKOSEPROTOKOLL 2.Forts.	1 1 / 3 7 (9 10 / 11 12) Erhebungsteil	0 1 (13 14) Version	1 (15) Karte	Tag / Monat / Jahr (16 17 / 18 19 / 20 21) Achtung! Hinweis ** auf Deckblatt beachten

Medikamente, die nicht zur Anästhesie-Erzeugung gegeben werden	1 = keine 2 : ja, bitte im Folgenden Namen und Dosierung des Medikamentes im Klartext eintragen und im entsprechenden Kästchen eine "1" signieren.	22
Parasympatholytika (Atropin etc.)		23
Parasympathomimetika (Prostigmin, Mestinon etc.)		24
Herzglykoside		25
Antifibrillatorische Substanzen		26
Sonstige Herzmittel		27
Ganglienblocker		28
Calcium		29
Diuretika		30
Antihistaminika		31
Psychopharmaka (Phenothiazine etc.)		32
Insulin		33
Sonstige Hormone		34
Antibiotika, Chemotherapeutika		35
Gerinnungshemmende Substanzen		36
Gerinnungsfördernde Substanzen		37
Trasylol		38
Lorfan		39
Sonstige im Klartext:		40

Op-Diagnosen	Tragen Sie die Diagnosen im Klartext ein. Ordnen Sie sie in das Schema auf der gegenüberliegenden Seite ein und signieren Sie die entsprechende Zahl in die Kästchen	
		41
		45
		49

Op.-Diagnose:

betreffendes Organ bzw. Region \ Art der Erkrankung	Trauma	angeborene Mißbildg. Schwangerschaftskomplikation	mechanische Anomalität (z.B. Steine)	Entzündung Fibrose Ulcus	Degeneration Nekrose Ablagerungen	Wachstumsstörung (Hyper-Hypoplasie)	Tumoren benigne	Tumoren maligne	Gefäßerkrankg. Blutungen	hormoneile Erkrankg.	Sonstige
Kopf und Hals	0101	0102	0103	0104	0105	0106	0107	0108	0109	0110	0111
Thorax	0201	0202	0203	0204	0205	0206	0207	0208	0209	0210	0211
Mediastinum	0301	0302	0303	0304	0305	0306	0307	0308	0309	0310	0311
Zwerchfell	0401	0402	0403	0404	0405	0406	0407	0408	0409	0410	0411
Peritoneum	0501	0502	0503	0504	0505	0506	0507	0508	0509	0510	0511
Oesophagus	0601	0602	0603	0604	0605	0606	0607	0608	0609	0610	0611
Magen und Duodenum	0701	0702	0703	0704	0705	0706	0707	0708	0709	0710	0711
Jejunum, Ileum, Colon, Rektum	0801	0802	0803	0804	0805	0806	0807	0808	0809	0810	0811
Leber	0901	0902	0903	0904	0905	0906	0907	0908	0909	0910	0911
Gallenblase und extrahepatische Gallenwege	1001	1002	1003	1004	1005	1006	1007	1008	1009	1010	1011
Pankreas	1101	1102	1103	1104	1105	1106	1107	1108	1109	1110	1111
Milz	1201	1202	1203	1204	1205	1206	1207	1208	1209	1210	1211
Sonstiges Abdomen	1301	1302	1303	1304	1305	1306	1307	1308	1309	1310	1311
Niere, Nebenniere, Ureter	1401	1402	1403	1404	1405	1406	1407	1408	1409	1410	1411
Blase, Urethra	1501	1502	1503	1504	1505	1506	1507	1508	1509	1510	1511
äußeres und inneres Genitale	1601	1602	1603	1604	1605	1606	1607	1608	1609	1610	1611
Skelettsystem, Muskulatur und Haut	1701	1702	1703	1704	1705	1706	1707	1708	1709	1710	1711
zentrales und peripheres Nervensystem	1801	1802	1803	1804	1805	1806	1807	1808	1809	1810	1811

HALOTHANSCHÄDEN NARKOSEPROTOKOLL 3.Forts.	1 1 3 8 9 10 11 12 Erhebungsteil	0 1 13 14 Version	1 15 Karte	Tag Monat Jahr 16 17 18 19 20 21 Achtung! Hinweis ** auf Deckblatt beachten

Komplikationen		1: nein, Folgendes Überspringen 2: ja, bitte spezifizieren		22
			Zeitdauer (Min.)	Herzfrequenz
relative	Bradykardie	nein: keine Signierung ja: Zeitdauer und Herzfrequenz bitte angeben	23	25
	Tachykardie		28	30
Extrasystolie			33	35
Arrhythmie ohne Extrasystolen			38	40
systolischer RR	Abfall / Anstieg: um mehr als 1/3 des Ausgangswertes		43	45
			48	50
Cyanose			53	55
Herzstillstand		1: nein 2: ja		58
Dauer des Kreislaufstillstandes		Angabe in Minuten, Sekunden		59 ,
Laryngo-Bronchospasmus		nein: keine Signierung ja = 1		63
Aspiration				64
Sonstige wenn ja, bitte eintragen:				65
Radiumeinlage		nein = 1 ja = 2		66

Postoperativer Fragebogen

H A L O T H A N S C H Ä D E N

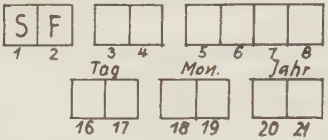
- Postoperative Phase -

2. verbesserte Auflage

SONDERFORSCHUNGSBEREICH (SFB) 36

Adressette des Patienten

SFB - Nummer des Patienten +



jeweiliges Datum der postoperativen Kontrolle ++

+) Ein Patient wird grundsätzlich unter der Nummer geführt, die er erhält, wenn er zum ersten Mal in den SFB aufgenommen wird. Deshalb bitte feststellen, ob der Patient nicht bereits unter einer anderen Nummer im SFB geführt wird.

++) Dieses Datum wird automatisch in das Datumsfeld in den folgenden Seiten dieses Sets übertragen.

Anweisung an die Locherin:

Spalten 1 - 8 einer jeden Lochkarte:	Die auf dieser Seite aufgeführte Zeichenfolge.
Spalten 9 - 14 einer jeden Lochkarte:	Die auf den folgenden Seiten aufgeführte Zeichenfolge.
Spalten 16 - 21 einer jeden Lochkarte:	Wenn auf den folgenden Seiten blank, dann bitte das auf dieser Seite aufgeführte Datum einsetzen.
Spalte 15 einer jeden Lochkarte:	Die im Kreis der Kennungsleiste oder vor Kartenwechsel angegebene Zahl.

ANGABEN UND BEFUNDE (postoperative Phase) - Halothanschäden -	1 1 2 0 (9 10 11 12) Erhebungsteil	0 2 (13 14) Version	1 (15) Karte	Tag Monat Jahr (16 17 18 19 20 21) Achtung! Hinweis auf Deckblatt beachten

Wievielter postoperativer Tag		22
Temperatur (rectal)	o Celsius	24 ,
R R	systolisch / diastolisch mm Hg	27 /
Puls	pro Minute	33
Entlassung des Patienten	1: nein, Patient stationär 2: ja, Patient nach Hause 3: zweit.Operation u.Narkose 4: Patient verstorben	36

Medikamente Infusionen Transfusionen	1: keine, folgendes überspringen; 2: ja, bitte tragen Sie das Medikament mit Handelsnamen links ein und notieren Sie mit Hilfe der vorgehefteten Schlüsselliste die Schlüsselnummer der Wirkstoffgruppe in die rechten Kästchen!	37

	Bei täglicher Dokumentation : Dosis bzw. Menge pro Berichtstag in g oder ml	Bei nicht täglicher Dokumentation : eingenommene Gesamtmenge seit letztem Dokumentationszeitpunkt: in g oder ml	Schlüssel der Stoffgruppe
	38 ,	47 ,	56
2	22 ,	31 ,	40
	42 ,	51 ,	60
3	22 ,	31 ,	40
	42 ,	51 ,	60
4	22 ,	31 ,	40
	42 ,	51 ,	60
5	22 ,	31 ,	40
	42 ,	51 ,	60

ANGABEN UND BEFUNDE (postoperative Phase) -Halothanschäden- 1.Fortsetz.	1 1 2 0 (9 10 11 12) Erhebungsteil	0 2 (13 14) Version	6 (15) Karte	Tag Monat Jahr (16 17 18 19 20 21) Achtung! Hinweis auf Deckblatt beachten

POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN

Hypoxische Komplikationen		1: nein, folgendes Überspringen 2: ja, bitte folg. spezifizieren	22
	Atmung	1: mechanisches Atemhindernis 2: zentrale medikamentöse Atemdepression 3: pulmonale Komplikationen (Embolie, Pneumonie, Lungenoedem, akute Bronchitis, Atelektasen, Pneumothorax u.a.)	23
	Anämie (< 10 g%)	1: chronisch 2: subakut 3: akut	24
	Kardiovaskuläre Komplikationen	1: Rhythmus- und Überleitungsstörungen 2: Herzstillstand DAUER:..... 3: RR - Anstieg > 30% des Ausg.Wertes 4: RR - Abfall > 30% des Ausg.Wertes 5: Schock	25
Stoffwechsel		1: nein, folgendes überspringen 2: ja, bitte spezifizieren	26
	Elektrolyte, Wasserhaushalt		
	hypertone Dehydratation	Bitte signieren Sie nur das Zutreffende mit einer "1".	27
	isotone Dehydratation		28
	hypotone Dehydratation		29
	hypotone Hyperhydratation		30
	isotone Hyperhydratation		31
	Hypokaliämie		32
	Hyperkaliämie		33
	Hypokalzämie		34
	Hyperkalzämie		35

ANGABEN UND BEFUNDE (postoperative Phase) -Halothanschäden- 2.Forts.	1 1 2 0	0 2	6	Tag Monat Jahr
	9 10 11 12	13 14	15	16 17 18 19 20 21
	Erhebungsteil	Version	Karte	Achtung! Hinweis ** auf Deckblatt beachten

POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN		
Wundheilungsstörungen	1: nein, dann folg. überspringen 2: ja, bitte folg. spezifizieren	36
Wundinfektion	Bitte signieren Sie nur das Zutreffende mit einer "1".	37
Nahtinsuffizienz		38
Sauren Basen	1: respiratorische Azidose 2: metabolische Azidose 3: respiratorische Alkalose 4: metabolische Alkalose	39
Zuckerstoffwechsel	1: Hypoglykamie (unter 80 mg %) 2: Hyperglykämie (über 120 mg %)	40
Nierenfunktion	1: Polyurie 2: Oligurie 3: Anurie	41
beginnender Harnwegsinfekt	1: ja	42
Leberfunktion	1: Ikterus mit Koma 2: Ikterus ohne Koma 3: Koma ohne Ikterus	43
Lebergröße	perkutorische Gesamthohe in cm	44

ANGABEN UND BEFUNDE (postoperative Phase) - Halothanschäden - 3.Fortsetz.	1 1 2 0 (9 10 11 12) Erhebungsteil	0 2 (13 14) Version	6 (15) Karte	Tag Monat Jahr (16 17 18 19 20 21) Achtung! Hinweis ** auf Deckblatt beachten

Magen - Darm Trakt	1: nein , dann folgendes überspringen 2: ja, bitte folgendes spezifizieren !	46
Ileus	Bitte signieren Sie nur das Zutreffende mit einer "1"	47
Diarrhoe		48
Obstipation		49
Peritonitis		50
Blutungen		51
Ulcera		52
Fistelbildung		53
Schmerz im Abd men	1: spontan 2: Druckschmerz 3: 1+2	54
Lokalisation	1:rechter Oberbauch; 4: Mittelbauch 2:linker Oberbauch; 5: Unterbauch 3:mittl. Oberbauch; 6: diffus	55
Art	1: konstant 2: rezidivierend	56
Sonstige Schmerzen	1: nein 2: ja	57
wenn ja, bitte eintragen:		
Zentrales Nervensystem	1: nein, dann folg. überspringen 2: ja, bitte folg. spezifizieren !	58
periphere (auch flüchtige) Lähmungen	Bitte signieren Sie nur das Zutreffende mit einer "1"	59
cerebrale Insulte		60
Störungen des Sensoriums		61
Convulsionen		62
Allergische Reaktionen	1: nein 2: ja	63
wenn ja, bitte eintragen		
Haut und Schleimhaut	1: normal; 4: Quincke Ödem 2: Herpes 5: Stomatitis aphthosa 3: Urticaria; 6: Sonstige Effloreszenzen	64
Thrombophlebitis Thrombose	1: nein 2: ja	65
Hämorrhagische Diathese		66
[illegible]	1: nein 2: ja	67

LABORWERTE (postoperative Phase) -Halothanschäden- 1.Fortsetz	1 1 3 1 (9 10 11 12) Erhebungsteil	0 3 (13 14) Version	2 (15) Karte	Tag Monat Jahr (16 17 18 19 20 21) Achtung! Hinweis ** auf Deckblatt beachten

Eisen	γ %	22 ___ , ___
G O T	mU /ml	26 ___
G P T		29 ___
G L D H		32 ___ , ___
Cholinesterase	U /ml	35 ___ , ___
Alkalische Phosphatase	mU /ml	39 ___
Amylase		42 ___
Elektrophorese		
Gesamteiweiß	g %	46 ___ , ___
Albumine	Rel. - Prozent	49 ___ , ___
α_1 - Globuline		52 ___ , ___
α_2 - Globuline		54 ___ , ___
β - Globuline		57 ___ , ___
γ - Globuline		60 ___ , ___
Bilirubin	mg %	63 ___ , ___
A u -- A G	0: nicht bestimmt 2: nicht vorhanden 1: vorhanden 3: unklar	66 ___
A u - A K	0: nicht bestimmt 2: nicht vorhanden 1: vorhanden 3: unklar	67 ___
Migrationshemmungs - Test	1: negativ 2: positiv 3: nicht durchgeführt	68 ___

LABORWERTE (postoperativ) -HALOTHANSCHÄDEN- 2.Fortsetzung	1 1 / 3 1	0 3	3	Tag / Monat / Jahr
	9 10 / 11 12	13 14	15	16 17 / 18 19 / 20 21
	Erhebungsteil	Version	Karte	Achtung! Hinweis ** auf Deckblatt beachten

Elektrolyte			
	Na^+	mg/l	22
	K^+		25 ,
	Ca^{++}		28 ,
	Cl^-		31
[illegible]blutzucker		mg / %	34

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Hermann Kreuscher, der mir bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit mit seinem Rat und seiner Erfahrung zur Seite stand und Herrn Professor Dr. Schmitt für die Erstellung des Korreferats.

Lebenslauf

Am 9.2.1949 wurde ich in Weissenthurm, Kreis Mayen-Koblenz als Sohn des Dr. Heinz Rott und seiner Frau Dr. Liese-Lotte Rott, beide Zahnärzte in Mayen, geboren.

Im Jahre 1955 wurde ich in die Volksschule Mayen eingeschult, die ich 4 Jahre lang besuchte. 1959 wechselte ich in das staatliche, neusprachliche Gymnasium in Mayen über, an dem ich im Sommer des Jahres 1968 die Reifeprüfung ablegte. Nach zwei Semestern Wartezeit, in denen ich Biologie, Chemie und Physik studierte, erhielt ich die Zulassung zum Studium der Zahnheilkunde und nach dem Sommersemester 1971 legte ich die zahnärztliche Vorprüfung ab. Während meines klinischen Studiums erhielt ich die Gelegenheit, eine Dissertationsarbeit am Institut für Anästhesie der Johannes Gutenberg Universität in Mainz durchzuführen. Die vorliegende Arbeit entstand mit Unterbrechungen in der Zeit meines klinischen Studiums. Am 28.5.1974 legte ich vor dem medizinischen Prüfungsausschuss der Johannes Gutenberg Universität zu Mainz das zahnmedizinische Staatsexamen ab. Seither bin ich in der elterlichen Praxis als Zahnarzt tätig.